Über Papaïn.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Landesuniversität Rostock

vorgelegt

von

Hans Windmüller

approb. Arzt aus Kokotzko.

ACAD. LAND. BAT. BIBL.

Rostock

Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben, G. m. b. H.

1902.

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät
zu Rostock.

Referent: Prof. Dr. **Kobert.**

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Disposition.

I. **Litterarisches.**
   1. Chemisches und Physiologisch-Chemisches.
   2. Pharmakologisches.
   3. Einzelheiten.
   4. Zusammenfassende Arbeit von Kilmer.

II. **Eigne Versuche mit Papaïn.**
   1. Wirkung auf Blut, und zwar
      a) auf die Blutkörperchen.
      b) auf die Gerinnbarkeit des Blutes.
      c) auf Fibrin.
   2. Wirkung auf
      a) rohe und gekochte Milch.
      b) 5%ige Plasmonlösung.
      c) Nährgelatine.
      d) Agar-Agar.
      e) Abrin.
   3. Einige Versuche, das Papaïn durch Fällungsmittel in 2 Teile zu teilen.
   4. Einiges über Carpaïn.
   5. Ein Versuch bezüglich des Glycosids.

III. **Wirkung des Fermentes auf Tiere.**
   1. Auf Frösche bei Subcutaninjektion.
   2. Auf Kaninchen und Meerschweinchen bei Subcutaninjektion.
   3. Auf Hunde bei intravenöser Injektion.

IV. **Schluss.**

I. Litterarisches.

Über das Ferment resp. die Fermente des amerikanischen Melonenbaums kommen in der Litteratur zwar zahlreiche Angaben vor, aber soweit dieselben sich auf die pharmakologische Wirkung beziehen, widersprechen sie sich teilweise, bezw. sie sind unklar. Aus diesem Grunde erscheint es mir angebracht, zu Beginn dieser meiner Schrift, welche sich mit den Wirkungen dieser Fermente beschäftigen soll, zunächst eine litterarische Übersicht zu geben, namentlich da die in Betracht kommende Litteratur zum Teil in ausländischen nicht Jedermann zugänglichen Journalen enthalten ist.

1. Chemisches und Physiologisch-Chemisches.

Ich beginne mit der Wiedergabe der zusammenfassenden Angaben, welche von Oppenheimer,[1] von Ruppel[2] und von Emmerich[3] gemacht worden sind, um dann später auf gewisse Einzelheiten einzugehen und zuletzt eine neue zusammenfassende amerikanische Arbeit wiederzugeben. Unter den Bezeichnungen Papaïn und Papayotin kommen gegenwärtig pepsinartig wirkende Präparate in den Handel, die aus dem Milchsafte des amerikanischen Melonenbaums „Carica papaya“ gewonnen werden. Die Indier,[4] sowie die Eingeborenen der Antillen

und Brasiliens kannten schon längst die energische Wirkung des Saftes auf Fleisch, das durch ihn mürbe und weich wurde, und wandten es als kulinarisches Hilfsmittel an. So wurde man schliesslich auf die Gegenwart eines eiweissverdauenden Enzyms aufmerksam.[5]

Die älteste Nachricht darüber stammt wohl von Griffith Hughes[6] aus dem Jahre 1750, sowie von Browne[7] aus dem Jahre 1756. Ausführlichere Arbeiten über die botanische Kenntnis von Carica papaya stammen von Hooker[8] und Wight.[9] Dann hat namentlich Wittmack[10] sich mit der Pflanze beschäftigt, das Ferment untersucht und auch die chemische Wirksamkeit von Früchten und Milchsäften geprüft. Dies proteolytische Ferment aus dem Pflanzenreich, das dem Trypsin ähnlich ist, wurde wohl zuerst von Moncorvo[14a] aus dem Saft von Carica papaya hergestellt, der es Caricin nannte. Auch Peckolt[11] hat die Pflanze, ihren Samen und den Milchsaft genau beschrieben, auch auf die eiweisslösende Kraft des Saftes hingewiesen. Er versuchte ebenfalls das Ferment zu isolieren und nannte es Papayotin. Peckolt fand, dass nicht allein der Milchsaft der Frucht, sondern auch der des Stammes und in geringen Mengen der der Blätter und grünen Früchte ein Enzymextrakt lieferte. Wurtz[13] hat das Ferment dann als dritter, und zwar noch genauer untersucht, es auch in Stamm und Blättern der Pflanze nachgewiesen und ihm den Namen Papayotin gegeben, der heute als Papaïn und Papayn allgemeiner gebräuchlich ist. Er versuchte das Enzym reiner zu isoliren, indem er den wässrigen Auszug des Milchsaftes mit absolutem Alkohol versetzte. Das Enzym wurde hierbei als ein weisser, in Wasser löslicher Niederschlag erhalten.

Martin[14b] behauptet, dass sich das Papaïn des Handels nicht völlig in destillirtem Wasser löst, während Wurtz angiebt, dass dies in weniger als dem gleichen Volumen Wassers in schäumender Lösung geschieht, die sich nur beim Kochen trübt. Er giebt auch an, dass Salzsäure, Salpetersäure Niederschläge bilden, die sich im Überschuss lösen. Metaphosphorsäure, Platinchlorid, Tannin, Pikrinsäure fällen das Enzym, Millons Reagenz bildet einen weissen, beim Kochen sich rötenden Niederschlag. Kupfervitriol und Alkali liefert eine blaue Lösung. Man erkennt, dass das Papaïn sich nach Zusammensetzung und Reaktionen dem Eiweiss ähnlich verhält.

Der Milchsaft teilt sich beim Stehen in eine wässrige Flüssigkeit und in ein weiches fleischiges Coagulum. Aus der ersteren erhielt Wurtz[15] durch Fällen mit Weingeist Papaïn. Aus dem letzteren dasselbe Enzym durch Extrahieren mit Wasser, Verdunsten der Lösung im Vacuum, Fällen mit Weingeist. Die Reinigung des Enzyms geschah zuerst durch Dialyse, dann auch durch Entfernung der Peptone mit Bleiessig, Entbleien des Filtrats mit Schwefelwasserstoff. Die Abscheidung des Schwefelbleis wird in der im Vacuum konzentrirten Flüssigkeit durch tropfenweisen Zusatz von Weingeist ermöglicht und zuletzt das Enzym durch weiteren Zusatz von Weingeist gefällt.

Martin[16] fand die Reaktionen von Wurtz im Allgemeinen bestätigt. Sein Wasserextrakt enthielt ein Albumin, ein Globulin und 2 Albumosen. An eine von diesen ist das Ferment gebunden, von der es Martin nicht trennen konnte. Er erhielt diese Albumose durch Extraktion mit Glycerin und Fällung mit Natrium- und Magnesiumsulfat, oder Alkohol-Äther. Er nennt sie α-Phytalbumose. Sie

ist identisch mit dem „Pflanzenpepton“ d. h. einer Hemialbumose von Vines. Sie ähnelt den Protalbumosen Kühnes, während die β-Phytalbumose unserers Autors mehr den Heteroalbumosen nahesteht. Das Globulin ist dem Myosin und Paraglobulin verwandt.

Über die Wirkung des Papayasaftes sind zuerst von Roy[17] Versuche angestellt worden, der zeigte, dass er Eiweissstoffe löst, ohne jedoch diesen Prozess als Verdauung zu bezeichnen. Später hat dann Albrecht[18] ebenfalls mit dem Safte Versuche gemacht.

Wurtz[13] schrieb dem Safte die Eigenschaft zu, grosse Fibrinmengen selbst bei neutraler Reaktion der Flüssigkeit zu lösen, indem er sich zuerst fest an das Fibrin bindet, dann erst es löst. Es entstehen dabei Peptone, Leucin, aber kein Tyrosin. Die vollkommene Peptonisierung erfordert aber längere Zeit. 10 g feuchtes Fibrin wurde durch 0,1 g Papaïn bei 40° erst in 10 Stunden bei schwach alkalischer Reaktion bis auf einen kleinen Rest (Dyspepton) gelöst. Nach dem Erhitzen auf 105° hatte das Enzym seine eiweissverdauende Kraft noch nicht eingebüsst. Lässt man Fibrin in Berührung mit Papaïnlösung, so wird etwas von dem Enzym durch das erstere gebunden. Das ausgewaschene Fibrin zeigte nämlich die Eigenschaft, sich in längerer Berührung mit Wasser selbst zu lösen. Martin verwandte ausser Fibrin auch getrocknetes coagulirtes Eieralbumin.

Überlässt man Papaïn in wässriger Lösung der Ruhe, so scheint das Enzym auf sich selbst einzuwirken, denn die Flüssigkeit lieferte nunmehr Präparate von geringerem Kohlenstoffgehalt.

Harley[19] untersuchte die Einwirkung von Wärme auf Papaïn. Er fand, dass trocknes Erhitzen auf 100° vertragen wird. In Lösung wird es bei 75°

geschwächt und bei 82° zerstört. Rossbach[20] gab irrtümlicherweise an, dass Papaïn in der Kälte ebenso energisch wirke wie in der Wärme, was Martin wiederlegte. Dieser bestätigt die Angabe von Brunton[21] und Wyatt gegenüber Albrecht und Rossbach, dass saure Reaktion die Wirkung aufhebe. Martin meint, dass das Ferment auch in schwach alkalischer Lösung, am besten aber in $^1/_4$ %iger Sodalösung wirkt.

Weeg[22] findet die beste Wirkung in neutraler Lösung, Salzsäure hindert, ebenso Alkalescenz; dagegen finden Hirschler[23] und Sittmann[24] Beförderung durch schwache Säuren, Hinderung durch Alkali; Chittenden[25] gleiche Resultate in neutraler, schwach alkalischer und schwach saurer Lösung. Hirsch[26] hingegen findet wieder günstige Wirkung eines sogar bis 0,2 %igen Salzsäuregehaltes. In einer solchen Lösung wurde Fibrin ebenso schnell wie von Pepsinsalzsäure gelöst. 1 %ige Sodalösung hebt die Fermentation auf.

Bei der Verdauung durch Papaïn entsteht zunächst ein Globulin, das dann peptonisirt wird. Die Peptone liessen sich im Dialysat nachweisen neben Leucin; Tyrosin wird nur in geringer Menge gebildet.

Blausäure hindert die Fermentation, Thymol sehr wenig.

Später hat Martin[27] auch die Proteïne des Saftes selbst der Verdauung unterworfen, was auch Wurtz schon gethan hatte. Globulin und Albumin gehen erst in β-Phytalbumose, dann in peptonartige Körper über, ebenso die α-Phytalbumose. Dann entstehen Leucin und Tyrosin.

Chittenden[28] hat die Verdauungsprodukte dann quantitativ auf Deuteroalbumose und Peptone unter-

sucht. Er findet bei reichlicher Papayamenge ein relatives Anwachsen der Peptone.

Von Pepsin ist das Papaïn dadurch unterschieden, dass es auch ohne Salzsäure peptonisirend wirkt. Die Fermentation wächst mit der Temperatur und ist bei 60—65°, also oberhalb der Tötungstemperatur des Pepsins noch sehr bedeutend (Wittmack[30]). Aber auch bei 21° verdaut es schon relativ kräftig. 0,5 g Papaïn lösten bei dieser Temperatur in 2 Stunden 2 g Fleisch, während Pepsin in derselben Zeit nur schwache Wirkung gehabt hatte (Polack[31]). Auch Gluten wird durch Papaïn verdaut (Hansen[32]). Zusatz von etwas Salzsäure beeinträchtigte die Wirkung des Papaïns nicht wesentlich, bewirkte nur bei coagulirtem Eiweiss eine Verzögerung, während etwas Natriumcarbonat ohne Einfluss war.

Ausser einer peptonbildenden Wirkung zeigt das Papaïn auch das Vermögen, die Milch zum Gerinnen zu bringen. Ob das Milch coagulirende Ferment mit dem Eiweiss verdauenden identisch ist oder nicht, darüber finden sich bisher keine Angaben.

2. Pharmakologisches.

Bei Versuchen Rossbach's mit Papaïn (Einspritzung desselben in die Blutbahn) fand sich im Herzblut der nach 1—2 Stunden verendeten Kaninchen eine ungemein grosse Menge von Micrococcen. Dies veranlasste ihn weitere Versuche an zahlreichen Kaninchen anzustellen, die übereinstimmend folgendes Resultat ergaben: Nach Einspritzung kleiner frisch bereiteter pilzfreier Papaïnmengen (0,05—0,1 g) in eine Vene fanden sich in dem dem Herzen entnommenen Blute in jedem Tropfen eine ungemein grosse Zahl von Kugel- und Bisquitbakterien, auch dann, wenn das Blut noch während des Todeskampfes

50 Minuten nach der Injection entnommen wurde. Das Blut der Tiere wurde vor der Papaïninjektion untersucht und das Freisein desselben von Bakterien festgestellt.

Katzen, Hunde, sowie Kaninchen zeigen selbst bei Eingabe von beträchtlichen Papaïnmengen (2–5 g) keinerlei abnorme Erscheinungen; die Schleimhäute des Magens und der Speiseröhre weisen keine Veränderungen auf. Subcutane Einspritzungen von Lösungen, die mit Karbolsäure desinfizirt oder durch Erhitzen auf 65° sterilisirt waren, rufen bei kleineren Gaben (bis 0,05 g) nur örtliche Erscheinungen hervor, indem an der Injectionsstelle eine Verdauungserweichung der subcutanen Gewebe eintritt. Nicht sterilisirte Lösungen bewirkten Eiterungen. Bei grösseren Gaben (0,1—1,0 g) schrumpft die Cutis, die Haare fallen aus, das Gewebe wird schwarz und verfällt der trocknen Mumifikation, wahrscheinlich indem die zuleitenden und ernährenden Gefässe verdaut werden. Allgemeine Wirkungen treten dabei auch auf, aber nur infolge der Hautzerstörung, nicht des Papaïns, das offenbar bei subcutaner Injection nicht oder nur in Spuren in den allgemeinen Kreislauf gelangt. (Rossbach)[20].

Dieser Autor hält das Papaïn überhaupt für völlig ungiftig und meint, dass lebendes Protoplasma nicht von demselben angegriffen wird. Nach Tussac[29] dagegen soll es Eingeweidewürmer töten.

Therapeutisch hat man das Papaïn und ähnliche Präparate aus den Früchten der Carica papaya (z. B. Papaïn Reuss) einerseits zur Lösung von diphtherischen Membranen, (Rossbach)[20] andererseits als Hilfsmittel bei der Verdauung, namentlich bei Salzsäuremangel im Magen verwendet, doch mit zweifelhaften Erfolgen, besonders Sittmann[24], Hirsch[26], Oswald[33], Grote[34]. Auch zur künstlichen Pep-

tonisirung des Fleisches wird Papaya im Grossen verwendet, so bei dem Antweilerschen[35] und Cibilschen[36] Fleischpepton.

3. Einzelheiten.

August Fischer[37] hat das Papaïn von Reuss, das von Merck, weiter ein drittes von Ferrein, sowie 2 Sorten von rohem Papayasaft einer vergleichenden Untersuchung unterzogen. Er kam dabei zu dem Ergebnis, dass der rohe Saft in mancher Beziehung dem gereinigten Papaïn an Wirkungsintensität überlegen ist, und er kommt auf die Vermutung, dass der rohe Saft 2 verschiedene Eiweiss verdauende Enzyme enthält, sowie dass die Verdauungskraft für Fibrin und für Hühnereiweiss (coagulirtes) sehr verschieden ist, sodass zur Prüfung eines Handelspräparates nach Fischer der Versuch mit Fibrin allein ungenügend ist. Besonders merkwürdig ist, dass Fischer auch in saurer Lösung (2 cbcm $10^0/_0$iger Salzsäure auf 100 cbcm Gemisch) sehr bemerkenswerte Verdauungsresultate erhielt und zwar ganz besonders mit dem Präparat von Merck, während das Reuss'sche in saurer Lösung ungemein schwächer wirkte. In alkalischer Lösung (1 cbcm einer halben Normallösung von Natronlauge auf 100 cbcm Gemisch) wirkte das Papaïn Reuss wesentlich besser als das Papayotin von Merck. Wenn man diese sorgfältig gewonnenen Ergebnisse ansieht, bekommt man ein Verständnis dafür, dass die Angaben der Autoren so sehr verschieden sind. Es sei mir gestattet, kurz diesen Widerspruch nach Autoren geordnet zusammenzufassen. Am wirksamsten fanden ihre Präparate in saurer Lösung folgende Autoren: Albrecht, Hirschler, Sittmann, Hirsch, Brunton und Wyatt. Ebenso wirksam in saurer, sowie in alkalischer und neutraler

Lösung fand Chittenden das von ihm untersuchte Präparat. Weeg und Martin fanden, dass Salzsäure die Wirkung unbedingt stört. Dafür fanden wieder andere, dass schon schwacher Zusatz eines Alkali störend wirkt. Diese Zusammenstellung genügt, um die in der Litteratur vorhandenen Widersprüche zu illustrieren. Auf milchcoagulirende Wirkung hat Fischer seine Präparate ebenfalls untersucht und ist zu der Überzeugung gekommen, dass Papayachymosin mit dem eiweissverdauenden Fermente nicht identisch ist.

4. Eine zusammenfassende Arbeit von Kilmer.

Dies sind im Allgemeinen die Forschungen der älteren Autoren. In jüngster Zeit ist in einem amerikanischen pharmaceutischen Journal eine ausführliche Abhandlung in englischer Sprache über Carica papaya, sowie das Enzym von „F. B. Kilmer“[38] erschienen, deren sehr gekürzte Übersetzung ich nachstehend folgen lasse:

„Man nimmt an, dass Carica papaya in Central-Amerika einheimisch ist. Sie ist jedoch im Laufe der Zeit in heisseren Regionen dreier Erdteile angebaut worden. Wie an vielen Pflanzen, so haben auch an die Papaya die Eingeborenen alle möglichen Sagen und Erzählungen geknüpft. Der Kern dieser Erzählungen läuft darauf hinaus, dass der Saft dieser Pflanze zähes und hartes Fleisch erweicht. Weiter behauptet die Volkserzählung, dass Hühner und Fleichstücke, welche an die Zweige dieses Baumes gehängt werden, dadurch weich würden, ja man geht soweit anzunehmen, dass männliche Tiere, welche unter dem Papayabaume äsen, dadurch entmannt werden. Umgekehrt behauptet man, dass die Wurzeln des Baumes die geschlechtlichen Funktionen anzuregen imstande sind.

Die Eingeborenen gebrauchen die Papayapflanze nach verschiedener Richtung hin. Aus der Rinde machen sie Tücher, die Frucht wird gegessen und gilt für sehr nahrhaft. Man isst die Frucht wie anderswo Melonen. Salz erhöht ihr Aroma, einige essen sie jedoch auch mit Zucker. Die Früchte müssen jedoch völlig reif sein, denn im unreifen Zustand enthalten sie eine auffallend bittere Substanz. Dem Samen schreibt man eine

durstlöschende Eigenschaft zu und wird er daher bei Fieber den Getränken zugesetzt. Der Samen soll ferner carminative und expectorirende Wirkungen haben, endlich auch tonische und sedative. Kilmer selbst war Zeuge davon, wie ein Mensch bei dem ein Sandfloh sich in die Haut eingebohrt, hier Eier gelegt und zahlreiche Junge bekommen hatte, eine Papayamilch-Paste anwendete. Die Paste wurde 2 Tage lang aufgelegt. Nach dieser Zeit war die Wunde gereinigt, konnte in gewöhnlicher Weise verbunden werden und heilte. Die Samen werden als Delikatesse gegessen; sie haben einen angenehmen Geschmack und erinnern durch ein pikantes Etwas an Wasserkresse und Senf. Sie werden daher auch in Essig eingemacht und als Gewürz benutzt. Das Einreiben der Haut mit einer Scheibe der reifen Frucht gilt als ein hochangesehenes Schönheitsmittel und ist ein Toilettenstück junger und alter Frauen. Diese Frauen werden davon sehr schön, sodass ein französischer Schriftsteller die brasilianischen Eingeborenen als die schönsten Exemplare menschlicher Race bezeichnet. In die vereinigten Staaten ist die Papaya eingeführt worden zur Bekämpfung der amerikanischen Nationalkrankheit, der Dyspepsie. In der That befördert sie den Appetit und die Verdauung so, dass manche der Eingeborenen wahre Fresser geworden sind. Aus gewissen Gründen muss man das Fleisch in den Tropen gleich nach dem Schlachten essen. Bekanntlich ist es dann aber zäh und geschmacklos, wenn es gekocht wird. Benutzung der Papaya beseitigt diese Übelstände, denn es macht Fleisch weich und saftig. Es gibt viele Species von Carica, von denen ich als mit essbaren Früchten versehene folgende nenne: 1) Carica papaya, 2) C. cauliflora, 3) C. pyriformis, 4) C. microcarpa, 5) C. integrifolia, 6) C. quercifolia. Von der Species C. digitata sagt man, dass sie giftige Dünste exhalirt; ihr Saft ist stark giftig, indem er Pustelbildung verursacht, wenn er zum Fleisch hinzugethan wird. Unsere C. papaya hat in verschiedenen Gegenden sehr verschiedene Namen. In Brasilien z. B. nennt man sie Papaï oder Mammerio, in Paraguay nennt man sie Mamon und in Mexiko Lechoso. Hier zu Lande nennt man sie Chakarateca. Die Pflanze ist zweihäusig, die Wurzeln haben pharmakognostisch betrachtet eine ähnliche Struktur wie der Stamm, besitzen jedoch zum Unterschied von diesem einen Kohlgeruch und Rettiggeschmack. Die Blattstiele sind hohl. Je nach der Lokalität, wo die Pflanze wächst und nach der Art, wie sie behandelt worden ist, variirt sie. Sie neigt nämlich ausserordentlich zur Variationsbildung. Unter den bemerkenswerten

Varietäten, die sich schon dem Aussehen nach unterscheiden, nenne ich die grüne und die violette. Bei der letztgenannten Varietät ist zu bemerken, dass sie von den Landwirten ausserordentlich hochgeschätzt wird, aber an Grösse nur unbedeutend ist. Der Stengel und die Randpartie der Blätter haben bei ihr eine violette Farbe. Ihre Früchte können 20 Pfund schwer werden und sind sehr süss. Solange die Pflanze jung ist, beschneidet und stutzt man sie. Man kann daraus durch besondere Behandlung eine Zwergvarietät ziehen. Die grüne Carica wird grösser als die purpurne, ihre Früchte aber sind kleiner und besitzen ein weniger angenehmes Aroma. Die Samen aller Varietäten können in getrocknetem Zustand als scharfes Gewürz Verwertung finden, stehen jedoch dem Senf an Schärfe nach. Dem Aussehen nach ähneln sie dem Pfeffer. Die Franzosen haben in Algier und in Réunion mit Erfolg die Kultur der Papaya auf ausgedehnten Landstrecken ausgeführt; das gleiche gilt für Brasilien. Bei manchen Früchten ist die Zahl der darin befindlichen Samen nur 5, bei anderen über 500, von denen jedoch nicht alle keimfähig sind. Ebenso stark wie die Zahl der Samen variirt Grösse und Gewicht der Früchte, nämlich zwischen Hühnereigrösse und 20 Pfund. Wenn man eine Papayapflanzung anlegen will, thut man gut, nicht Samen, sondern Früchte in die Erde zu versenken. Den aufsprossenden jungen Pflänzchen sieht man es leider nicht an, ob sie männlichen oder weiblichen Geschlechtes sind. Ein männlicher Baum auf 10 weibliche genügt zur Befruchtung vollkommen, jedoch sieht mancher Pflanzer zu seinem Schrecken, dass die mühsam grossgezogenen Pflanzen, wenn sie zum ersten Male blühen, sich zu mehr als 50% als männlich entpuppen.

Milchliefernde Pflanzen sind in den Tropen häufig, aber wenige, deren Milch solche wunderbare Wirkung und solche Bedeutung haben, als die Milch des Melonenbaums. Daher nennen die Eingeborenen den Baum Lechoso, d. h. den Milcherzeuger. Macht man einen Einschnitt in die Rinde oder einen anderen Teil des Baumes oder in die Frucht, so fliesst sofort in reichlichen Mengen ein wässriger Saft aus, der nur wenig dickflüssiger als Wasser ist. Dieser wird in Berührung mit der Luft rasch dicklich und verschliesst bald die gemachte Öffnung im erstarrten Zustande völlig. Dies deutet nach meiner Meinung auf die Anwesenheit eines Gerinnungsfermentes. Saft des Melonenbaums zu anderen Pflanzensäften hinzugesetzt, bringt diese ebenfalls zur Gerinnung. Ich vermute, dass es sich um das schon aus anderen Pflanzen bekannte Ferment

Pectase handelt. Der Geruch der frischen Milch des Melonenbaumes ist ein ausgesprochener und erinnert an den des Gummiarabicumbaumes, ist aber kein angenehmer und ähnelt dem von verdorbenem Fleisch. Der Geschmack ist bitter, adstringirend und scharf. Dunstet man den Saft in der Hitze ein, so gehen seine fermentativen Kräfte mehr oder weniger verloren. Nimmt man jedoch das Eintrocknen an der Sonne vor, so bleibt seine Wirksamkeit erhalten. Allerdings geht dabei auch kein völliges Verschwinden des Wassers vor sich, sondern nur ein Abdunsten von 75% des Wassergehaltes.

Der Milchsaft scheint in der Pflanze in grossen Milchschläuchen, die dicht unter der Epidermis aller Teile der Pflanze liegen, abgesondert zu werden. Beim Reifen scheint er sich über alle Teile der Frucht, soweit sie fleischig ist, zu verbreiten. Ein ganzer Baum dürfte nach meiner Schätzung mehrere hundert Unzen (1=30 g.) Saft liefern können. Der getrocknete Milchsaft ist ein Handelsartikel. Sein Wert wird bedingt durch die Methoden der Gewinnung. Beim Eindunsten ändert die Milch, die anfangs weiss ist, ihre Farbe und wird dunkel. Es gehört ein gewisses Geschick dazu, den trockenen Saft weiss zu erhalten. Die Analyse des trockenen Saftes ergab folgende Zahlen:

Feuchtigkeit	6,06 p. Ct.,
lösliche Asche	2,64 „ „
unlösliche Asche	4,78 „ „
in Wasser lösliche Substanz (einschliesslich der Asche)	82.74 „ „
„ Petroleumäther lösliche Substanz . .	11.43 „ „
„ Äther „ „ . .	9.77 „ „
„ Chloroform „ „ . .	11,20 „ „
„ Aceton „ „ . .	5,98 „ „
„ Alkohol „ „ . .	7,16 „ „

Das alkoholische Extrakt, das sich in einer Menge von 7.16% gewinnen lässt, besitzt einen adstringirenden Geschmack und schmeckt gleichzeitig scharf. Nach dem Konzentriren sieht es dunkelbraun aus und ähnelt unserm gewöhnlichen trocknen Extrakt. Es ist in diesem Zustand nur wenig in Äther und Chloroform löslich, aber es ist wenigstens teilweise löslich in kalter 5%iger Natronlauge. Es wird ferner löslich beim Erhitzen. Alkohol zu dieser Natronlaugenlösung gesetzt, macht die Lösung vollkommen. Säure zu der wässrigen oder alkoholischen Natronlaugenlösung gesetzt, gibt eine Verseifung und zeigt dadurch an, das Harze vorhanden sind. Ein Glycosid,

welches einige Beobachter im Safte der C. papaya beobachtet haben wollen, konnte ich nicht nachweisen. Das alkoholische Extrakt reagirt gegen Lakmus sauer. Es enthält einen schönen nelkenroten Farbstoff, der jedoch durch Natronlage zerstört wird und sich durch nachträglichen Zusatz von Salzsäure nicht wieder hervorrufen lässt. In Äther sind vom eingetrockneten Milchsaft des Melonensaftes 9,77% löslich. Die Lösung ist nahezu farblos und hinterlässt beim Verdunsten einen Rückstand, der weissem Baumwachs ähnlich sieht und sich in Chloroform völlig, in Benzin und Alkohol nur teilweise löst. An Chloroform giebt der eingedunstete Milchsaft 11,2% Lösliches ab. Die Lösung ist farblos, aber etwas trübe. Der Verdunstungsrückstand derselben ist wachsartig, löst sich teilweise in Äther, aber fast gar nicht in Alkohol und Benzin. Der Acetonauszug des Milchsaftes nimmt 5,98% davon auf und ist ein gelbliches Fluidum. Der Verdunstungsrückstand riecht aromatisch und etwas stechend; seine Farbe ist dunkelbraun. Der Verdunstungsrückstand ist in Alkohol fast ganz löslich, ebenso in Chloroform und Amylalkohol, aber wenig löslich in Äther und Benzin. Man kann in unserem Safte als vorhanden annehmen 1) harte und weiche Harze, 2) hartes nnd weiches Wachs, 3) ein flüssiges Harz, 4) eine Substanz von der Natur der Fettsäuren, 5) Pektose-Körper Apfelsäure liess sich nicht nachweisen, obwohl andere dieselbe darin gefunden haben wollen.

Über den im Wasser löslichen Teil ist folgendes zu sagen. Der getrocknete Saft löst sich bei wiederholter Behandlung mit Wasser zu 82,74%. Die Lösung ist klar und grünlichgelb, ihre Reaktion ist sauer. Leicht lassen sich in derselben Eiweissstoffe nachweisen, so z. B. mit Millons Reagenz, mittelst Xantoproteïnreaktion, mittelst Biuretreaktion etc. Niederschläge lassen sich erzielen durch Alkohol, durch Gerbsäure, durch Pikrinsäure, durch Platinchlorid, durch Ferrocyankalium + Essigsäure etc. Offenbar sind mehrere Eiweisskörper vorhanden. Dies geht aus folgenden Reaktionen hervor:

I. Die filtrirte wässrige Lösung wird trübe beim Kochen. Bei längerem Kochen scheidet sich ein sehr feiner Niederschlag ab, der aber nicht reichlich ist. Filtrirt man und kocht weiter, so tritt kein neuer Niederschlag auf, wohl aber wenn man tropfenweise Salpetersäure zusetzt. Jeder Tropfen giebt eine schwere flockige Fällung.

II. Säuert man die klare wässrige Lösung des eingetrockneten Milchsaftes mit Salzsäure schwach an und erhitzt, so tritt kurz vor dem Kochen eine leichte Trübung auf. Kühlt

man ab und setzt weiter Salzsäure zu, so entsteht auf einmal ein schwerer flockiger Niederschlag, der sich beim Erhitzen auflöst und beim Abkühlen wieder erscheint.

III. Eine ½ %ige Lösung von kohlensaurem Natron zu dem Wasserauszug des getrockneten Saftes zugesetzt, liefert eine sofort entstehende Trübung, die beim Erhitzen sich in einen geringen Niederschlag umwandelt.

IV. Wird concentr. Salzsäure vorsichtig zu dem klaren wässrigen Auszug des Milchsaftes gesetzt, so entsteht ein schwerer dicker Niederschlag, der in einem Überschuss der Säure löslich ist.

V. Wird conc. Salpetersäure zu einem klaren wässrigen Auszug gesetzt, so entsteht eine schwere weisse Fällung, die ebenfalls in einem Überschuss der Säure löslich ist. Dieser Niederschlag wird beim Erhitzen gelb und löst sich dann auf (Albumose), erscheint aber beim Abkühlen wieder. Setzt man nun einen Überschuss von Säure zu dem Niederschlag, so löst er sich vollständig auf und erscheint auch bei starkem Abkühlen nicht wieder (Globulin).

VI. Die Gegenwart eines löslichen Globulins in dem klaren Wasserauszug des Milchsaftes lässt sich wieder dadurch darthun, dass die beim Kochen entstehende Fällung in 0,2 %iger Salzsäure nicht löslich ist.

VII. Der bei der Extraktion des getrockneten Milchsaftes mit Wasser verbleibende Rückstand ist zum Teil noch löslich, wenn man mit einer verdünnten Kochsalzlösung extrahirt. Diese Lösung in verdünnter Kochsalzlösung giebt mit Salpetersäure einen Niederschlag (Globulin).

VIII. Die wässrige Lösung des eingetrockneten Milchsaftes mit etwas Essigsäure versetzt und gekocht, wird trübe und bildet einen geringen flockigen Niederschlag (Globulin und Albumin).

IX. Sättigt man dann den klaren wässrigen Auszug des eingedunsteten Milchsaftes mit Ammoniumsulfat, so entsteht eine voluminöse Fällung, welche Eiweissreaktionen giebt und welche die Hauptmenge des wirksamen Papaïnfermentes einschliesst. Befreit man diesen Niederschlag durch Dialyse von Ammoniumsulfat, löst ihn in Wasser, säuert ihn mit Essigsäure an und sättigt ihn mit Kochsalz, so entsteht eine weisse flockige Fällung (primäre Albumosen). Nach der Sättigung auch noch mit Ammoniumsulfat giebt das Filtrat dieser primären Albumosen wiederum einen Niederschlag (Deuteroalbumosen), und die darüber stehende Flüssigkeit zeigt dadurch,

dass sie Biuretreaktion giebt, an, dass sie auch noch wirkliches Pepton enthält. Sättigt man einen Teil dieser peptonhaltenden Flüssigkeit auch noch mit schwefelsaurem Natrium und schwefelsaurem Magnesium, so giebt das davon abfiltrirte Filtrat immer noch starke Biuretreaktion, zum Beweis, dass thatsächlich ein wirklicher Peptonkörper noch immer in Lösung ist."

Kilmer kann nicht behaupten, dass er eins der Fermente des Papayamilchsaftes wirklich isoliert hätte. Höchstens kann er behaupten, nachgewiesen zu haben, dass die vorhandenen Enzyme entweder selbst den Charakter von Proteïnstoffen haben oder dass sie doch wenigstens mit ihnen vergesellschaftet vorkommen. Alle seine Versuche oder wenigstens fast alle, welche darauf hinausliefen, die Enzyme von den Eiweisskörpern abzutrennen, haben nur zu einer Zerstörung der Enzyme geführt. Wiederum wenn er bei seinen Manipulationen mit den Enzymen den Charakter der Eiweissstoffe, mit denen sie vergesellschaftet sind, zerstörte, so zerstörte er auch zugleich den Charakter der Enzyme. Kilmer glaubt nun durch seine Versuche nachgewiesen zu haben, dass mehrere Enzyme vorhanden sind, wie ja auch mehrere Eiweisskörper vorhanden sind. Und zwar unterscheidet er:

1) ein eiweisslösendes Ferment, welches lösliche und unlösliche Eiweissstoffe umwandelt;

2) ein Labferment, welches Milch coagulirt;

3) ein Amylum umwandelndes, also diastatisches Ferment;

4) ein Pflanzensaft coagulirendes Ferment, ähnlich wie Pectase;

5) ein fettspaltendes Ferment.

Die Eiweiss verdauende Kraft des sub No. 1 genannten Fermentes ist besonders stark, wenn man es frisch aus der noch grünen Frucht in Form von ausgepresstem Saft gewinnt. Fibrin mit etwas Wasser in Berührung gebracht mit diesem Ferment, löst sich unter den Augen des Untersuchers auf. Milch wird von solchem frisch ausgepresstem Saft beim Erwärmen augenblicklich coagulirt. Verdünnter Stärkekleister durch Jod gebläut, wird in wenigen Minuten von dem frischen Saft rot gefärbt. Giesst man den Saft über einige Stückchen Rindfleisch und bringt diese in die Wärme, so wird das Fleisch rasch erweicht, zerfällt in seine einzelnen Fasern und wird schliesslich eine durchscheinende Gallerte. Die Wirkung auf gekochtes Hühnereiweiss ist keine so markante. Der getrocknete Saft, wie er in den Welthandel kommt, besitzt alle

diese Fähigkeiten nur in verringertem Grade. Kilmer ist der Meinung, dass die Fermente in der Pflanze nicht als solche fertig vorhanden sind, sondern ähnlich wie die Fermente unseres menschlichen Körpers nur als Zymogene praeexistiren. So erklärt er es sich auch, dass nach der Extraktion des Saftes aus dem Fruchtfleisch neues Maceriren des Fruchtfleisches mit Wasser (etwas mit Säure oder Alkali versetzt), neue Fermente zu Tage fördert, ja er konnte diesen Prozess zehnmal hintereinander wiederholen und hatte nach dem zehnten Mal noch immer nicht den Presskuchen quantitativ erschöpft. Aus dem getrockneten Saft kann man die Fermente mit Wasser oder Glycerin bei neutraler, schwach saurer oder schwach alkalischer Reaktion ausziehen. Die Extraktion gelingt auch mit Alkohol, wenn er nicht stärker als 5 %ig ist. Aus diesen Lösungen kann man das wirksame durch eine der üblichen Methoden ausfällen, so z. B. durch starken Alkohol, durch Sättigen mit Metallsalzen etc. Die folgenden Methoden sind bisher angewandt worden:

Die erste Methode ist die von Peckolt. Man zieht den Saft mit Äther aus, erschöpft dann den Rückstand erst mit absolutem Alkohol und dann mit 80 %igem Alkohol. Was sich in all diesen Lösungsmitteln nicht löst, ist das wirksame. Dies wird jetzt mit Wasser ausgezogen, wobei es sich trübe löst, und mit Alkohol von neuem niedergeschlagen. Dann noch mit absolutem Alkohol gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. So erhielt Peckolt 7,8 % eines weissen amorphen Pulvers, das er Papayotin nannte.

Methode II (Peckolt): Man mischt den Saft mit der vierfachen Gewichtsmenge Wassers, filtrirt, schlägt mit 95 %igem Alkohol nieder, wäscht und trocknet den Niederschlag. Diese Methode lieferte 3,76 % Papayotin; jedoch ist dasselbe nicht ganz so hell als das erste.

Methode III (Peckolt): Man verdunstet den Saft bei niederer Temperatur zur Trockne, erschöpft ihn mit Äther und absolutem Alkohol wie bei Methode I. Löst dann den Rückstand in Wasser und schlägt ihn mit Alkohol wiederum nieder. Es ergeben sich 5,3 % eines hellbraunen Pulvers, das Peckolt als „Parapapayotin" bezeichnete.

Methode IV (Wurtz): Der Milchsaft wird auf einen Filter gebracht und der Filterrückstand mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lösung wird im Vacuum eingedunstet und mit dem 10fachen Volumen Alkohol versetzt. Der entstehende Niederschlag wird getrocknet, in Wasser gelöst und ein zweites Mal

mit Alkohol niedergeschlagen, mit absolutem Alkohol gewaschen und im Vacuum getrocknet. Das so erhaltene Präparat wird als Papaïn bezeichnet.

Methode V: Eine Methode, welche jetzt in Westindien viel im Gebrauch ist: der gewonnene Saft wird durch Pressen von dem löslichen Anteil befreit und das Filtrat davon mit dem fünffachen Volumen starken Alkohols versetzt. Der entstehende Niederschlag wird gesammelt, mit absolutem Alkohol gewaschen und über Chlorcalcium oder über concentr. Schwefelsäure getrocknet. Infolge des grossen Verbrauchs von Alkohol ist das Präparat teuer, aber auch recht aktiv.

Methode VI (Kilmer): Man trocknet den Saft mit Ausschluss von Hitze, erschöpft den Rückstand erst mit Äther, dann mit Chloroform, dann mit Benzin und zuletzt mit Alkohol. Bei dieser Art des Behandelns entfernt man alles mit Ausnahme der Eiweissstoffe und der Asche. Das Produkt ist ein feines grauweisses amorphes, fast völlig wasserlösliches Pulver, welches aktiver ist als alle vorher genannten Präparate.

Methode VII: Aus dem filtrirten Saft werden die Fermente im Verein mit dem Eiweissstoff durch Sättigen mit Kochsalz + Ammoniumsulfat oder + Magnesiumsulfat ausgesalzen und als schwerer Niederschlag erhalten. Natürlich muss man diesen Niederschlag noch durch Dialyse von den darin enthaltenen Salzmengen befreien und den Dialysenrückstand im Vacuum zur Trockne eindunsten. Die Ausbeute ist dabei gering, aber wenn der Prozess sorgfältig durchgeführt ist, liefert er ein recht wirksames Produkt, das nur dem unter No. VI bezeichneten Verfahren an Wirksamkeit nachsteht. „Ich habe", sagt Kilmer, „etwa 30 verschiedene Methoden geprüft, bin aber dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass jeder Prozess, welcher ein Niederschlagen des Fermentes erfordert, die fermentative Kraft schwächt."

Über ein Glycosid und ein glycosidspaltendes Enzym unserer Pflanze macht Kilmer folgende Angaben. Die Carica papaya enthält ein Glycosid, das Caricin genannt wird. Er vermochte dasselbe nur aus den Samen darzustellen, in welchen es in reichlicher Menge vorhanden ist. Zur Darstellung kocht man die Samen mit 75 % Alkohol aus, den Rückstand erschöpft man dann mit Wasser. Das Glycosid befindet sich nicht in dem Alkohol, sondern in dem wässrigen Auszug. Diesen versetzt man mit kohlensaurem Baryd, verdunstet ihn zu einem weichen Extrakt und entzieht ihm das Glycosid durch Auskochen mit Alkohol. Aus dieser Lösung

scheidet sich beim Abdestilliren des Alkohols das Glycosid ab. Dasselbe erwies sich dem Sinigrin ähnlich. Versetzt man es in wässriger Lösung mit aus Senf dargestelltem Myrosin, so wird es zerspalten und gibt, während es bis dahin geruchlos war, jetzt ein flüssiges stechend riechendes ätherisches Öl ab, das den Charakter des Cruciferenöls hat, nur dass es nicht ganz so scharf ist. Die Samen der Papaya enthalten ähnlich wie die Senfsamen neben dem Glycosid auch ein das Glycosid spaltendes Ferment, also ein Myrosin. Wie beim Senf, so sitzen auch hier Glycosid und Ferment nicht in derselben Zelle der Pflanze. Das Glycosid sitzt in den Papayasamen in der harten inneren Haut der Samen, während das Ferment von der äusseren gelatinösen Umhüllung abgesondert wird. Das Ferment kann dieser entzogen werden durch Wasser; durch Alkohol kann es niedergeschlagen werden. Bei dem Spaltungsprozess, den das Ferment in wässriger Lösung auf das Glycosid ausübt, entsteht ausser dem ätherischen Oel natürlich auch ein Zucker und zwar eine Glycose. Kaut man die Samen, so wirken Ferment und Glycosid auf einander ein und man schmeckt und riecht das entstandene ätherische Öl. Man kann auf diese Weise mit Hilfe des eignen Mundes nachweisen, dass das Glycosid und das Ferment sich auch in der Wurzelrinde befinden.

Über das Alkaloid der Carica papaya sagt Kilmer Folgendes. Die Papaya enthält auch ein Alkaloid, das den Namen Carpaïn führt und das unter Kobert in Dorpat von Eduard Linde[41] untersucht worden ist. Es ist löslich in absolutem Alkohol, Amylalkohol, Chloroform, Benzin und in mit Salzsäure angesäuertem Wasser. Es ist ein starkes Herzgift.

Über die Handelspräparate des Papaïn sagt Kilmer Folgendes. Auf dem Europäischen Markt findet man zahlreiche Handelspräparate, welche den Anspruch machen zum mindesten das Eiweiss verdauende Ferment zu repräsentiren oder einzuschliessen. Sie führen auch die beiden schon oben erwähnten Namen „Papaïn und Papayotin", auch noch die Namen „Karpaid und Papoid". Nach meinen Untersuchungen unterliegt es keinem Zweifel, dass mehrere derselben nichts weiter sind als der getrocknete und pulverisirte Milchsaft. Sie enthalten in diesem Falle natürlich Wachs, gummiartige Substanzen und die scharfen den Magen irritirenden Harze der Milch. Es muss als unerlaubt bezeichnet werden, so rohe Präparate mit dem Namen Papaïn oder unter einem ähnlichen Namen, der ein isolirtes Ferment vortäuscht, zu belegen. Das als Papoid schon

erwähnte Präparat ist deutschen Ursprungs und wird nach Angabe seiner Darsteller hergestellt durch Niederschlagen des wässrigen Extraktes der Papayamilch. Es besteht im Wesentlichen aus Globulin und Albumosen, denen die Fermente anhaften. Endlich enthält es eine kleine Menge anorganischer Salze. Dieses Präparat ist auch von Chittenden[25] bei seinen Untersuchungen über die Papoidverdauung benutzt worden. Auch Kilmer selbst hat das Präparat zu einer früheren Arbeit benutzt.

Während Pepsin und Trypsin gegen Säuren und Alkalien sehr empfindlich sind, so dass Pepsin durch Alkalien und Trypsin durch Säuren geschwächt, ja zerstört werden, und während sie sich auch gegenseitig zersetzen, ist das Papaïn gegen alle solche Einflüsse wenig empfindlich. Dies ist auch bei Temperaturschwankungen der Fall. Bei Zimmertemperatur wirken Pepsin und Trypsin nur ausserordentlich wenig, Papaïn dagegen recht energisch. Bei Erwärmen über Körpertemperatur (130° F) tritt bei Pepsin und Trypsin schon bei 140° F eine Abschwächung ein, und bei 158° F wird Pankreatin zerstört, bei 160° F auch Pepsin. Papaïn dagegen wirkt gerade bei 155—160° F besonders stark. Ja seine Wirkung wird selbst bei kurzem Aufkochen noch nicht völlig zerstört. Beim Abkühlen wirkt es noch bei 50—60° F. Der Unterschied der Wirkung von Pepsin, Trypsin und Papaïn lässt sich nach Kilmer durch folgendes Schema wieder geben, das zugleich zeigt, wie ähnlich die Wirkung dieser drei Fermente ist.

Albumen

Primär Albumose — Hemialbumose

I. Papaïn.

Hemipeptone

Leucin. Tyrosin.

Albumen

Antialbumose. — Hemialbumose.

Antipeptone. — II. Trypsin. — Hemipeptone

Leucin. Tyrosin.

Albumen

Antialbumose — Hemialbumose.

III. Pepsin.

Antipeptone — Hemipeptone.

Kilmer vermutet, dass die starke stärkeumwandelnde Wirkung mancher Handelspräparate aus Papayasaft nicht dem Saft als solchem zukommt, sondern nur dadurch zu stande kommt, dass heimlich dem Präparat Diastase zugesetzt worden ist. Er sagt: „Nach meiner eignen Untersuchung ist die die Stärke verzuckernde Wirkung des frischen Papayasaftes sehr bedeutend, die des getrockneten Saftes dagegen und aller daraus hergestellten Präparate recht unbedeutend. Meist kann man eben nur konstatiren, dass die Wirkung vorhanden ist."

Zum Schluss fasst Kilmer seine Untersuchungen in den Satz zusammen, dass die verdauende Wirkung der Fermente des Papayasaftes und der aus demselben hergestellten Handelspräparate identisch ist mit der gewisser tierischer und pflanzlicher Fermente.

II. Eigne Versuche mit Papaïn.

Wirkung des Fermentes auf Blut, insbesondere auf rote Blutkörperchen und Fibrin.

Bei den folgenden Versuchen sollen die Präparate von Reuss-Cannstatt, Merck-Darmstadt und Witte-Rostock zur Verwendung kommen, und zwar in $2^1/_2$ %iger Lösung, die folgendermassen hergestellt wurde. 1 g des betreffenden pulverisirten Papaïn-Präparates wurde in 20 cbcm physiol. Kochsalzlösung zu lösen versucht, was in einigen Stunden nur teilweise gelang. Nachdem filtrirt und ein klares gelbliches Filtrat erhalten worden war, blieb ein ziemlich starker Filterrückstand. Daher wurden nochmals 20 cbcm physiol. Kochsalzlösung nachfiltrirt. Auch dies Filtrat enthielt, wie die Prüfung mit Spieglers und mit Esbachs Reagenz zeigte, Eiweiss, so dass es mit dem ersten Filtrat gemischt für die kommenden Untersuchungen verwendet wurde. Es enthält also 1 cbcm der gewonnenen Mischung der

Papaïnlösungen das Lösliche aus 0,025 g Papaïn. Bei jedem einzelnen Versuch wird zu Anfang immer angegeben werden, welches der 3 Präparate zur Verwendung kam. Die Reaktion der Lösungen war neutral. Um die Veränderungen des Serums habe ich mich nicht weiter gekümmert, da das Serumeiweiss selbstverständlich anpeptonisirt wird.

Versuch No. 1.

Papaïn Reuss.

Aufstellen von 6 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm einer 4% Rinderblutkochsalzmischung[1]) enthalten. 2 derselben werden mit je 2 cbcm der Papaïnlösung versetzt, zu den übrigen 4 Gläsern werden zur Controle je 2 cbcm physiol. Kochsalzlösung hinzugefügt. Eins der Papaïnlösung enthaltenden Gläschen wird mit 2 Controlgläschen einer Brutofentemperatur von 39° R. ausgesetzt, während das andere Papaïngläschen mit den beiden anderen Controlen im Zimmer aufgestellt wird.

Nach 8 Stunden:

Das Papaïn hat im Brutofen das Blut anscheinend anverdaut, d. h. der Form nach verändert. Das Mikroskop zeigt nämlich, dass unversehrte rote Blutkörperchen kaum noch vorhanden sind, sondern dass alle durch den Verdauungsprozess starke Formveränderungen erlitten haben. Die Controlen im Brutofen und die im Zimmer aufgestellten Gläschen zeigten keinerlei derartige Veränderungen. Weisse Blutkörperchen waren in geringer Menge, alle aber unversehrt zu sehen. Das über den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen stehende Serum-Kochsalzgemisch war jedoch trotz der Anverdauung der roten Blutkörperchen nicht rötlich gefärbt.

---

[1]) Gemeint ist ein Gemisch aus 4 ccm defibrin. Rinderblutes und 96 ccm 0,8%iger Kochsalzlösung.

Ergebnis:

Papaïn Reuss vermag in $2^1/_2$ %iger Lösung nach längerer Zeit in Brutofentemperatur die roten Blutkörperchen des Rinderblutes zwar durch Anverdauung der Form nach zu verändern, aber nicht zu lösen und das Haemoglobin nicht umzuwandeln. In der Kälte tritt nicht einmal eine derartige Veränderung der Form ein.

Versuch No. 2.

Papaïn Reuss.

Aufstellen von 6 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm einer 4%igen Hühnerblutkochsalzmischung enthalten. 2 von ihnen werden mit je 2 cbcm der Papaïnlösung versehen, während zu den übrigen 4 zur Controle je 2 cbcm physiol. Kochsalzlösung hinzugefügt werden. Ein Papaïnlösung enthaltendes Gläschen kommt 2 Controlen in den Brutofen (39° R.), die anderen 3 werden im Zimmer aufgestellt.

Nach ca. 8 Stunden:

Anverdauung der roten Blutkörperchen in dem Papaïngläschen im Brutofen nur insofern als durch das Mikroskop Formveränderung dargethan wird. Das Papaïn enthaltende Gläschen im Zimmer und die 4 Controlen waren nicht verändert.

Ergebnis:

Papaïn Reuss in $2^1/_2$ %iger Lösung verdaut nach längerer Zeit bei Brutofentemperatur die roten Blutkörperchen des Hühnerblutes zwar an, d. h. es verändert die Form derselben, löst dieselben aber nicht und lässt auch keine Umwandlungsprodukte des Blutfarbstoffes in Lösung gehen.

Versuch No. 3.

Papaïn Merck.

Aufstellen von 8 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm einer 1%igen Hundeblutkochsalzmischung

enthalten. Zu I, II, III und IV kommen $^1/_2$, 1, 2 und 3 cbcm der Papaïnlösung, zu V, VI, VII und VIII zur Controle $^1/_2$, 1, 2 und 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Sämtliche Gläschen werden in den Brutofen gestellt. (39° R.)

Nach 5 Stunden:

In den Papaïnlösung enthaltenden Gläsern befindet sich ein dunkelroter Niederschlag am Boden, bestehend aus gesunkenen Blutkörperchen. Beim Aufschütteln, bezw. Umgiessen geht der Bodensatz wieder in Suspension, und es erscheint der Inhalt der Papaïngläschen wieder gleichmässig rot und zeigt keinerlei Veränderung der Farbe oder des Spektrums gegenüber den Controlgläschen, die anscheinend nicht verändert waren.

Nach 20 Stunden:

In den Controlgläschen haben sich die roten Blutkörperchen nun auch zu Boden gesenkt. In den mit Papaïnlösung versehenen Gläschen hat eine Zersetzung der roten Blutkörperchen infolge der anverdauenden Wirkung des Fermentes stattgefunden, und zwar ist die Zersetzung zunehmend, entsprechend den zugesetzten Mengen des Fermentes. Besonders deutlich ist dies in Gläschen IV der Fall, das 3 cbcm Papaïnlösung erhielt. Das über den gesunkenen Blutkörperchen stehende Serumkochsalzgemisch war in allen Controlgläschen, wie normalerweise zu erwarten, fast gänzlich farblos und klar, auch trat nach Aufschütteln die rote Farbe wieder auf. In den Papaïngläschen war es venös und zwar dunkelrot verfärbt, an Intensität der Verfärbung ebenfalls zunehmend, entsprechend den zugesetzten Mengen des Fermentes. Das Spektroskop zeigte, das selbst in Gläschen IV eine Veränderung des Haemoglobins nicht eingetreten war, denn nach dem Schütteln trat deutlich das Oxyhaemoglobinspektrum auf.

Ergebnis:

Papaïn Merck in $2^1/_2$ %iger Lösung verdaut das Stroma der roten Blutkörperchen des Hundeblutes an. Es geschieht dies aber erst nach längerer Zeit bei Brutofentemperatur. Der Blutfarbstoff widersteht dagegen der Verdauung und geht auch nicht in Lösung.

Versuch No. 4a.

Papaïn Merck.

Der gleiche Versuch wie No. 3 wird mit 8 Gläsern angestellt, die je 10 cbcm einer 1%igen Hundeblutlösung in dest. Wasser enthalten.

Sowohl nach 5, wie nach 20 Stunden war eine Einwirkung des Fermentes auf die roten Blutkörperchen nicht wahrzunehmen. Es trat keine Verfärbung der mit Papaïnlösung behandelten Gläschen ein, vielmehr nahmen alle 8 Gläschen nach Aufschütteln der gesunkenen roten Blutkörperchen ihren ursprünglichen hellroten Farbenton wieder an.

Ergebnis:

Papaïn Merck wirkt auch nach 20 Stunden noch nicht auf den Farbstoff einer 1%igen Hundeblutlösung in dest. Wasser anverdauend ein.

Versuch No. 4b.

Papaïn Witte.

Aufstellen von 9 Reagenzgläschen, die je 10 cbcm einer 4%igen Hundeblutlösung in dest. Wasser enthalten. Zu Gl. I, II und III kommen 1, 2 und 3 cbcm der Papaïnlösung, während je 2 der übrigen 6 Gläschen als Controlen mit 1, 2 und 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung versehen werden. Alle Gläschen kommen dann in den Brutofen.

Nach ca. 24 Stunden war eine Einwirkung des Fermentes auf die roten Blutkörperchen noch nicht wahrzunehmen. Dieselben hatten sich zu Boden gesenkt, auch erschien keine Verfärbung der mit

Papaïnlösung versehenen Gläschen nach tüchtigem Aufschütteln, vielmehr trat die ursprüngliche Farbe wieder ein, welche auch die Controlen zeigten.

Nach 2 × 24 Stunden erscheinen Gl. I und III schmutzig braun verfärbt, I kaum weniger als III, während II venös und nur etwas dunkelrot verfärbt war. Nach Aufschütteln nahm Gl. II die ursprüngliche Farbe wieder an. Bei Gl. I und III zeigte das Spektroskop neben den etwas schwächeren Oxyhaemoglobinstreifen im Rot noch deutlich den Streifen des Methaemoglobins.

Ergebnis: Papaïn Witte in $2^1/_2$ %iger Lösung verdaut nach längerem Stehen im Brutofen schliesslich die roten Blutkörperchen an. Es führt auch eine Anverdauung des Blutfarbstoffes herbei. Es scheint aber in diesem Falle die Wirkung eine unsichere zu sein, wie Gl. II beweist.

Versuch No. 5.

Papaïn Merck.

Aufstellen von 8 Gläschen, die je 10 cbcm einer 2 %igen Kaninchenblutkochsalzmischung enthalten. Zu I, II, III und IV kommen $^1/_2$, 1, 2 und 3 cbcm der Papaïnlösung, zu V, VI, VII und VIII zur Controle entsprechend $^1/_2$, 1, 2 und 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Alle Gläschen werden in den Brutofen gestellt.

Nach 5 Stunden:

Die roten Blutkörperchen sind zu Boden gesunken, aber anscheinend noch nicht verändert. In den Controlgläschen sind die Blutkörperchen noch nicht völlig zu Boden gesunken. Nach tüchtigem Aufschütteln aller Gläschen zeigen die Papaïngläschen keine Veränderung gegenüber den Controlen.

Nach 24 Stunden:

In allen Gläschen haben sich die roten Blutkörperchen völlig zu Boden gesenkt. Die darüber

stehende Serum-Kochsalzmischung ist noch durch wenige suspendirte Blutkörperchen in den Controlen etwas rötlich gefärbt. Eine Anverdauung der roten Blutkörperchen ist in den Papaïngläschen diesmal noch nicht wahrnehmbar.

Nach 2 × 24 Stunden:

In den Controlgläschen über den gesunkenen Blutkörperchen völlig klare Flüssigkeit. In den mit Papaïnlösung versehenen Gläschen hat die früher klare, fast farblose Serum-Kochsalzmischung eine bräunliche Farbe bekommen. Dies ist besonders bei Gläschen IV der Fall, dem am meisten Papaïnlösung zugefügt war. Der Inhalt von Gläschen IV wird alsdann filtrirt. Das Spektroskop des Filtrates ergiebt, dass die Oxyhaemoglobinstreifen etwas schwächer als normal sind, und dass neben denselben im Rot der Streifen des Methaemoglobins aufgetreten ist.

Ergebnis:

Papaïn Merck in 2½ %iger Lösung verdaut bei längerem Stehen im Brutofen und bei Zusatz grösserer Mengen des Fermentes nicht nur die roten Blutkörperchen allmählich an, sondern vermag auch schlieslich eine Anverdauung des Blutfarbstoffes unter Bildung von Zersetzungsprodukten herbeizuführen.

Wirkung des Fermentes auf Fibrin.

Versuch No. 6.

Papaïn Witte.

Aufstellen von 6 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm einer 2 %igen Kalbsblutkochsalzmischung enthalten. I, II und III werden mit 4, 5 und 6 cbcm der Papaïnlösung versetzt, während IV, V und VI zur Controle mit 4, 5 und 6 cbcm physiol. Kochsalzlösung versehen werden. Sämtliche Gläser kommen in den Brutofen.

Nach 5 Stunden:

Gläschen I, II und III, deren Inhalt bräunlich verfärbt erscheint, ergeben nach tüchtigem Aufschütteln keine Veränderung gegenüber den Controlen, die unverändert rot geblieben waren. Die Blutkörperchen waren in allen 6 Gläschen noch nicht völlig zu Boden gesunken.

Nach 24 Stunden:

Gläschen I, II und III haben inzwischen wieder die bräunliche Farbe angenommen, welche nach tüchtigem Aufschütteln nur bei I und II verschwindet und dann keinen Unterschied gegenüber den Controlen zeigt. Bei III ergiebt das Spektroskop, dass etwas Haemoglobin als Methaemoglobin in Lösung übergegangen ist.

Ergebnis:

Die roten Blutkörperchen des Kalbsblutes leisten der auflösenden Kraft des Fermentes energischen Widerstand. Erst nach 24 Stunden und bei Zusatz grösserer Mengen des Fermentes werden in Brutofentemperatur einige rote Blutkörperchen aufgelöst und etwas Methaemoglobin gebildet.

Ergebnis:

Die vorstehenden Versuche ergeben, dass die Blutkörperchen verschiedener Tierarten (Rind, Kalb, Hund, Kaninchen und Huhn) durch beträchtliche Papaïnmengen nur langsam angegriffen werden, und zwar nur bei erhöhter Temperatur (39° R). Die Wirkung besteht in einer Veränderung der Form, die man wohl dahin deuten muss, dass das Enzym die Stromasubstanz langsam anverdaut. Das Haemoglobin, welches man im allgemeinen geneigt ist, für durch Fermente sehr

zersetzlich zu erklären, widersteht dem Papaïn bei neutraler Reaktion der Mischung sehr energisch. Selbst wenn man durch Lösen der Blutkörperchen in dest. Wasser dem Fermente die günstigen Bedingungen zum Angriff schafft, ist das Ergebnis nicht viel anders.

Wirkung des Fermentes auf Fibrin.

Versuch No. 7.

Papaïn Reuss:

Aufstellen von 4 Reagenzgläsern, die je 18 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthalten. Zu I und II kommen je 2 cbcm der Papaïnlösung, zu III und IV zur Controle noch je 2 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Alle 4 Gläser werden dann mit annähernd gleichen Mengen Fibrins versehen und in den Brutofen gestellt.

Nach 5 Stunden:

Es ergiebt sich Lösung der feineren Fibrinfasern durch das Ferment in Gläschen I und II. Aber auch die dickeren Schichten des Fibrins erscheinen wie anverdaut. Ein Filtrat des Papaïngläschens I ergiebt auf Ferrocyankalium + Essigsäure und auf Esbachs Reagenz positiven Eiweissbefund; auch schön deutliche Biuretreaktion trat auf. Die Controlen zeigten keine Zeichen von Auflösung des Fibrins. Das Filtrat von Gläschen III zeigte weder Eiweiss, noch fiel die Biuretreaktion positiv aus.

Ergebnis:

Papaïn Reuss verdaut in wenigen Stunden Fibrin ziemlich energisch an. Spätere Versuche ergaben, dass nach ca. 24 Stunden völlige Auflösung des Fibrins stattfindet. Um so merkwürdiger ist das lange Intaktbleiben des Haemoglobins.

Wirkung des Fermentes auf die Gerinnbarkeit des Blutes.

Versuch I.

Es werden im Zimmer 3 Reagenzgläschen aufgestellt, die ungefähr gleiche Mengen undefibrinirtes Kaninchenblut enthalten (je ca. 8 cbcm). Gl. I erhält 2 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Reuss'schen Papaïnlösung, ebenso Gl. II 3 cbcm derselben Lösung. Gl. III erhält zur Controle 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Es wird dann tüchtig umgeschüttelt.

Nach ca. 4 Minuten war in allen Gläschen Gerinnung eingetreten.

Nach 5 Stunden ist in allen Gläschen ein festes Gerinnsel, das von etwas Plasmaflüssigkeit umgeben ist. Nach 20 Stunden ist in dem Controlgläschen III ein festes stangenförmiges Gerinnsel, das von klarer Plasmaflüssigkeit umgeben ist. Die beiden anderen Gläschen scheinen auf den ersten Blick auch geronnenen Inhalt zu haben. Nach Aufschütteln ergiebt sich aber ein dickflüssiger Inhalt; Gl. I dagegen verflüssigte sich weder beim Aufschütteln noch Umgiessen.

Ergebnis:

Papaïn Reuss hindert die Gerinnung des Kaninchenblutes nicht, bewirkt aber bei längerer Einwirkung wieder eine Verflüssigung des Blutkuchens.

Versuch II.

Aufstellen von 4 Gläschen, die je ca. 10 cbcm Hundeblut, das nicht defibrinirt ist, enthalten. Gl. I erhält zur Controle 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung, während Gl. II, III und IV 1, 2 und 3 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Merckschen Papaïnlösung erhalten. Nach tüchtigem Umschütteln werden die Gläschen ruhig im Zimmer aufgestellt. (12^{15} mittags.)

12^{30} I fest geronnen.
II, III, IV } nicht geronnen.
5^{50} nachm. I fest geronnen.
II, III, IV } nicht geronnen.

Ergebnis: Undefibrinirtes Hundeblut mit Papaïn Merck versetzt, gerinnt nicht.

Versuch III.

4 Gläschen werden mit je 10 cbcm undefibrinirten Hundeblutes versehen. Gl. I enthält zur Controle 2 cbcm physiol. Kochsalzlösung, Gl. II, III, IV 1, 2 und 3 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Merckschen Papaïnlösung. Die Gläschen werden dann umgeschüttelt und um 11^{19} im Zimmer aufgestellt.
Um 11^{27} vorm. I im Begriff zu gerinnen.
II, III, IV } nicht geronnen.
11^{34} vorm. I geronnen.
II, III, IV } nur ein kleines Gerinnsel vorhanden.
12^{10} mittags I fest geronnen.
II, III, IV } am Boden einzelne kleine Gerinnsel, darüber Flüssigkeit, die durch einige suspendierte Blutkörperchen gelblich-rot gefärbt ist.

Am nächsten Tage in allen 4 Gläschen anscheinend feste Gerinnsel. Beim Aufschütteln und Umgiessen ergibt sich aber, dass Gl. II, III, IV nicht mehr fest geronnen sind, sondern dass der Inhalt sich wieder verflüssigt hat. In I befindet

sich ein festes, stangenförmiges homogenes Gerinnsel, dass von klarer Flüssigkeit umgeben ist und sich auch beim Umschütteln und Umgiessen nicht verflüssigt.

Ergebnis:

Papaïn Merck wirkt auf undefibrinirtes Hundeblut in der Weise ein, dass es anfangs die Gerinnung hindert. Diese tritt dann teilweise doch ein. Später wird das Blut jedoch wieder verflüssigt.

Versuch IV.

2 Gläschen werden mit je 8 cbcm undefibrinirten Hundeblutes versehen. Gl. I erhält 3 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Witteschen Papaïnlösung, Gl. II zur Controle 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Nach tüchtigem Umschütteln werden die Gläschen ruhig im Zimmer aufgestellt. (Um 11^{18} vorm.)

Um 11^{25} vorm. I, II } fest geronnen.

Um 5^5 nachm. I, II } noch fest geronnen.

Am nächsten Tage zeigte Gläschen I ein festes stangenförmiges Gerinnsel, das von klarer Flüssigkeit umgeben war. Beim Aufschütteln und Umgiessen blieb dasselbe fest. Bei II sah das Blut besonders in den unteren Partien auch wie geronnen aus. Darüber befand sich etwas Flüssigkeit, die rötlich gefärbt war.

Ergebnis:

Papaïn Witte verhinderte die Gerinnung des Hundeblutes nicht. Verflüssigung des Gerinnsels trat aber später wieder ein.

Versuch V.

3 Reagenzgläschen werden je mit ca. 8 cbcm undefibrinirten Hundeblutes versehen. Zu Gl. I kommen zur Controle 2 cbcm physiol. Kochsalz-

lösung, zu Gl. II und III 2 und 3 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Reussschen Papaïnlösung. Nach Umschütteln werden die Gläschen dann um 5^1 nachm. im Zimmer aufgestellt.

Um 5^{10} nachm. I, II, III } fest geronnen.

Um 6^{10} nachm. I, II, III } noch fest geronnen.

Am nächsten Tage zeigte Gl. I ein stangenförmiges homogenes Gerinnsel, das umgeben von klarer Flüssigkeit, sich auch beim Umschütteln und Umgiessen nicht wieder verflüssigte. Gl. II und III hatten wieder ganz flüssigen Inhalt.

Ergebnis:

Papaïn Reuss hinderte anfangs die Gerinnung nicht. Später trat wieder Verflüssigung ein.

Ergebnis dieser 5 Versuche:

1) Papaïn Reuss und Witte hindert die Gerinnung nichtdefibrinirten Kaninchen- und Hundeblutes nicht.

2) Papaïn Merck hindert anfangs die Gerinnung des Hundeblutes. Später tritt z. T. geringe Gerinnung ein.

3) Bei allen 3 Präparaten trat nach längerer Zeit (etwa 24 Stunden) wieder Verflüssigung des geronnenen Blutes ein.

2. Wirkung des Fermentes auf Milch, Plasmon, Nährgelatine, Agar-Agar und Abrin.

Versuch No. 1.

Papaïn Reuss.

Aufstellen von 4 Reagenzgläschen, die je 19 cbcm gekochter Milch enthalten. Zu I und II kommt zur Controle je 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung, zu

III kommt 1 cbcm der Papaïnlösung, zu IV 1 cbcm der Papaïnlösung, die noch zehnfach mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt war. Alle Gläschen werden dann in den Brutofen (39 ° R) gestellt, nachdem sie mit Wattepfropfen verschlossen sind. Schon in einem Zeitraum von einer halben Stunde gerann die Milch in Gläschen III. Der Milchkuchen zog sich sehr stark zusammen, so dass viel herausgepresstes Serum oben im Gläschen stand. Die zehnfach verdünnte Papaïnlösung in Gläschen IV brachte die Milch auch recht bald zur Gerinnung, wenn auch nicht so schnell wie die stärkere Lösung in Gläschen III. Nach längerem Stehen der Gläschen im Brutofen konnte man auch die verdauende Wirkung des Präparates wahrnehmen, die sich darin zeigte, dass die oberen Schichten des Milchkuchens sich wieder verflüssigten. Die Controlgläschen zeigten keinerlei derartige Veränderungen.

Aufstellen von 2 Gläschen, die je 19 cbcm gekochter Milch enthalten. I enthält 1 cbcm der Papaïnlösung, die noch 49 mal mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt war, während II zur Controle mit 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung versehen wurde. Beide Gläschen kommen in den Brutofen.

Es ergab sich ebenfalls bald Gerinnung und schliesslich nach längerem Stehen im Brutofen auch Anverdauung des Milchkuchens in Gläschen I. Gläschen II blieb unverändert.

Spätere Versuche mit roher Milch mit der gleich starken Witteschen Papaïnlösung ergaben in allen Punkten dasselbe Resultat.

Ergebnis:

Das Papaïn Reuss und Witte wirkt auf gekochte und rohe Milch 1) gerinnungerregend, 2) anverdauend, d. h. später den Milchkuchen wieder lösend. Diese Wirkungen

treten noch bei sehr starker Verdünnung der Papaïnlösung ein.

Versuch No. 2a.

Papaïn Reuss.

Eine 5 %ige sterile Plasmonlösung, die durch längeres Kochen im permanenten Wasserbade unter häufigem Umrühren gewonnen war, wird auf 6 Reagenzgläschen verteilt und aufgestellt. Zu je 2 derselben wird 1 cbcm der Papaïnlösung hinzugefügt, während die übrigen 4 zur Controle mit je 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung versehen werden. Ein Gläschen wird mit 2 Controlen in den Brutofen gestellt, das andere ebenfalls mit 2 Controlen im Zimmer aufgestellt. Nach ca. 5 Stunden war die Plasmonlösung, auf die das Papaïn in Brutofentemperatur einwirkte, geronnen, das andere Papaïngläschen und die Controlen blieben unverändert.

Nach längerem Stehen im Brutofen trat auch Anverdauung der obersten Schichten ein.

Der gleiche Versuch wird alsdann nochmals wiederholt, es wird aber noch je 1 cbcm einer 1 %igen Chlorcalciumlösung hinzugefügt. Die Gerinnung trat nun sehr früh auf, etwa nach einer halben Stunde.

Versuch No. 2b.

Aufstellen von 4 Gläschen, die je 10 cbcm einer 5 %igen sterilen Plasmonlösung enthalten. Zu I und II kommt je 1 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Witteschen Papaïnlösung, zu III und IV je 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung zur Controle. I und II werden im Zimmer aufgestellt, II und IV kommen in den Brutofen.

Nach 5 Stunden:

In allen Gläschen ist keine Veränderung wahrnehmbar.

Nach 20 Stunden:

In Gläschen I ist ein dicker Niederschlag vorhanden, von dem sich schwer sagen lässt, ob es Verdauungs- oder Gerinnungsprodukt ist. Die beiden Controlen sind unverändert geblieben, ebenso Gl. II. Aus Gläschen I lässt sich etwas Flüssigkeit abgiessen; diese wird mit Natronlauge und Kupfersulfat versetzt. Es tritt ausserordentlich deutliche Biuretreaktion auf. Es muss sich also um ein Verdauungsprodukt handeln.

Gl. II und IV, die im Zimmer aufgestellt waren, werden alsdann je mit einigen Tropfen einer 1 %igen Chlorcalciumlösung versehen und in den Brutofen gestellt. Die Gerinnung trat nun viel früher, etwa nach $^5/_4$ Stunden auf. Es trat aber sehr bald darauf und zwar rasch wieder Verflüssigung durch Anverdauung ein.

Ergebnis:

Papaïn Reuss und Witte wirkt auf möglichst bakterienfreie Plasmonlösungen in Brutofentemperatur gerinnend. Zusatz von Chlorcalcium begünstigt diese Wirkung. Später erfolgt wie bei der Milch Lösung durch Anverdauung. Diese Wirkung des Chlorcalcium wird leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass zur Milchgerinnung wie zur Blutgerinnung Kalk von Bedeutung ist, und dass im Plasmon die Kalkmenge gering ist.

Versuch No. 3.

Papaïn Witte.

Ca. 30 cbcm Nährgelatine werden durch Erhitzen möglichst keimfrei gemacht und nach dem Erstarren wieder verflüssigt. Nachdem sie einigermassen wieder abgekühlt, wird sie auf 3 Gläschen

verteilt. Zu I und II werden zur Controle einige Tropfen physiol. Kochsalzlösung, zu III einige Tropfen Papaïnlösung hinzugefügt. Alsdann kommen alle 3 Gläschen für eine Stunde in den Brutofen; später werden sie im Zimmer aufgestellt.

Nach 20 Minuten ist in den Controlgläschen wieder vollkommene Erstarrung eingetreten. Gläschen III ist flüssig geblieben. Eine Erstarrung war auch nach ca. 5 Stunden nicht wieder eingetreten.

Ergebnis:

Papaïn Witte verflüssigt bei Zusatz nur weniger Tropfen der Lösung Nährgelatine.

Versuch No. 4.

Papaïn Witte.

Einige Stangen Agar-Agar werden mit Wasser im permanenten Wasserbade unter häufigen Umrühren bis zur vollkommenen Verflüssigung gekocht. Alsdann werden je 5 cbcm der Lösung in 2 Gläschen aufgestellt und einerseits mit 1 cbcm der Papaïnlösung, andererseits zur Controle mit 1 cbm physiol. Kochsalzlösung versetzt. Beide Gläschen, deren Inhalt inzwischen wieder ziemlich erstarrt ist, kommen in den Brutofen.

Nach 5 Stunden ist in beiden Gläschen keine Veränderung eingetreten. Auch nach 24 Stunden und längerer Zeit war eine Verflüssigung nicht eingetreten.

Ergebnis:

Es gelingt nicht durch Papaïn Witte Agar-Agar zu verflüssigen. Es ist sehr bemerkenswert, dass die Agargelatine durch unser Präparat nicht anverdaut worden ist.

Versuch No. 5a.

Papaïn Witte.

Aufstellen von 8 Reagenzgläsern, die je 1 cbcm Abrin enthalten. Zu I, II, III und IV werden 1, 2, 3 und 4 cbcm der Papaïnlösung, zu V, VI, VII und VIII zur Controle 1, 2, 3 und 4 cbcm physiol. Kochsalzlösung hinzugesetzt. Alle 8 Gläschen kommen dann eine Stunde lang in den Brutofen.

Zu Gläschen I, das neben dem 1 cbcm Abrin noch 1 cbcm Papaïnlösung enthält und zu Gläschen V, das 1 cbcm Abrin und 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthält, werden je 10 cbcm einer 1%igen Kaninchenblutkochsalzmischung hinzugefügt. Beide Flüssigkeiten werden dann nach etwa 10 Minuten filtrirt. Es ergiebt sich aus dem farblosen Filtrat und dem roten Filterrückstand, dass beide Flüssigkeiten die roten Blutkörperchen agglutiniren. Die übrigen Gläschen mit Ausnahme von IV und VIII bleiben 24 Stunden im Brutofen. Alsdann werden dieselben mit je 10 cbcm einer 1%igen Kaninchenblutkochsalzmischung versehen und ebenfalls nach etwa 10 Minuten filtrirt. Auch diese Flüssigkeiten agglutiniren sämmtlich die roten Blutkörperchen.

Nach 2 × 24 Stunden werden auch Gläschen IV und VIII, die solange im Brutofen geblieben waren, mit je 10 cbcm einer 1%igen Kaninchenblutkochsalzmischung versehen und nach 10 Minuten filtrirt. Es ergiebt sich, dass in dem Controlglas VIII die roten Blutkörperchen agglutinirt sind. In dem Gläschen IV, das ausser dem Abrin noch 4 cbcm der Papaïnlösung erhielt, sind die roten Blutkörperchen zum grössten Teil ebenfalls agglutinirt, jedoch erkennt man an dem rötlich gefärbten Filtrat, dass auch eine gewisse Menge roter Blutkörperchen nicht agglutinirt worden ist.

Versuch No. 5b.

Aufstellen von 8 Gläsern, die je 1 cbcm Abrin enthalten. Zu I, II, III und IV werden 1, 2, 3 und 4 cbcm der Papaïnlösung (Witte) hinzugefügt, zu den übrigen 4 Gläsern zur Controle 1, 2, 3 und 4 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Sämtliche Gläschen kommen dann für 3 × 24 Stunden in den Brutofen. Alsdann werden alle 8 Gläschen mit je 10 cbcm einer 1%igen Kaninchenblutkochsalzmischung versetzt und nach ca. 10 Minuten filtrirt.

Das Filtrat der Controlgläschen ist farblos und klar, der Filterrückstand rot gefärbt. In den mit Papaïnlösung versetzten Gläschen ist das Filtrat rötlich gefärbt, der Filterrückstand hat aber auch noch rote Farbe. Das Papaïn hat also hier so auf das Abrin eingewirkt, dass es die roten Blutkörperchen agglutinirende Wirkung wenn auch nicht ganz, so doch zum Teil aufgehoben hat. Dies tritt aber erst bei längerer Einwirkung des Papaïn auf das Abrin ein, und zwar nur bei Brutofentemperatur.

Im Anschluss an diese Versuche mit Abrin will ich gleich eine Arbeit von Dr. W. Hausmann[39] erwähnen, die betitelt ist „Zur Kenntnis des Abrins“ und deren wesentliche Resultate sich folgendermassen zusammenfassen lassen:

1) Abrin, welches mit der kombinirten Trypsinaussalzungsmethode behandelt wurde, giebt keine Biuretreaktion mehr, ist aber unverändert giftig und agglutinirt Blutkörperchen ebenso intensiv, wie das Abrin, welches von Eiweisskörpern begleitet ist.

2) Abrin, und zwar auch das vom Eiweiss getrennte Abrin giebt mit Antiabrinblutserum einen Niederschlag.

3) Während hierin das Verhalten des Abrins dem des Ricins parallel geht, unterscheidet sich das Abrin vom Ricin dadurch, dass sein Agglutinationsvermögen gegen Pepsinsalzsäure ebenso resistent, wenn nicht resisteuter ist als seine allgemeine Giftwirkung.

Einen fast gleichen Widerstand leistet das Abrin der Einwirkung auch des Papaïns, wie wir eben gesehen haben.

3. Einige Versuche, käufliches Papaïn durch Fällungsmittel in 2 Teile zu teilen.

Versuch I.

Papaïn Merck.

Gesättigte Kochsalzlösung wird mit dem gleichen Volumen destillirten Wassers versetzt. In 10 cbcm der Lösung wird 1 g. Papaïn zur Auflösung gebracht und dann filtrirt. Das Filtrat wird mit verd. Essigsäure angesäuert. Es erfolgt ein Niederschlag, der sich sofort ballt. Alsdann tropfenweises Zusetzen von verd. Essigsäure, da sich der Niederschlag noch vermehrt. Dieser, der flockig geworden ist, wird dann filtrirt. Da das Filtrat Nachtrübung ergab, muss nochmals filtrirt werden. Das nun schön klare Filtrat wird auf Eiweiss untersucht und ergiebt folgende Resultate:

1) Kochprobe: +[1])
2) Ferrocyankalium + Essigsäure: +
3) Esbachs Reagenz: +
4) Spieglers Reagenz: +

Der erhaltene ziemlich reichliche Filterrückstand wird auf einem Glasteller vorsichtig abgestreift und in einem Schälchen mit destillirtem Wasser ver-

[1]) + = positiv, — = negativ.

rieben. Um zu vermeiden, dass die erhaltene Flüssigkeit etwa sauer reagirt, wird noch ein Tropfen kohlensaures Natron zugefügt und dann filtrirt.

Dies Filtrat von einem Volumen von 4 cbcm wird dann einem Kaninchen in die vena jugularis dextra injicirt (8. VII. 1901. 5^{10} N.). Am nächsten Tage macht das Tier vollkommen gesunden Eindruck. Der angesäuerte und filtrirte Harn wird auf Eiweiss untersucht und ergiebt folgendes Resultat:

Kochprobe: —

Ferrocyankalium und Essigsäure: —

Esbachs Reagenz: —

Spieglers Reagenz: Spur von Niederschlag.

Die Biuretreaktion fiel negativ aus.

Auch in der Folgezeit zeigte das Kaninchen keinerlei Erkrankungserscheinungen. Der Harn war stets frei von Eiweiss.

Ergebnis:

In Mercks Papaïn lässt sich durch Auflösen in 16 %iger Kochsalzlösung und Fällen derselben mit Essigsäure eine Zweiteilung herbeiführen. Der Niederschlag ist ungiftig; Fermentwirkungen besitzen, wie wir sehen werden zwar beide Teile, aber in ungleichem Grade. Es lässt sich also ein gereinigteres Papaïn gewinnen, das nicht mehr oder wahrscheinlich nur sehr wenig giftig wirkt. Wir werden unten in einem besonderen Kapitel über die Giftwirkung weiter reden.

Versuch II.

Papaïn Merck.

Gesättigte Kochsalzlösung wird mit dem gleichen Volumen destillirten Wassers versetzt. In 10 cbcm dieser Mischung wird 1 g. Papaïn zur Auflösung gebracht und dann filtrirt; es ergiebt sich ein schön klares Filtrat. Dieses Filtrat wird mit verd. Essigsäure angesäuert. Es erfolgt ein Niederschlag mit

massenhaften Flocken. Es wird filtrirt. Da das Filtrat Nachtrübung ergibt, muss nochmals filtrirt werden. Es tritt wieder leichte Nachtrübung ein, besonders in den unteren Partien. Der obere Teil, der ziemlich klar aussieht, wird abgegossen. Zur Vermeidung der sauren Reaktion wird kohlensaures Natron solange tropfenweise zugefügt, bis neutrale Reaktion erfolgt. Es werden dann folgende Versuche angestellt:

A.

Aufstellen von 2 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm roher Milch enthalten. Zu I kommt 1 cbcm des eben gewonnenen Filtrates, zu II zur Controle 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden in den Brutofen gestellt.

Nach 10 Minuten:

Gl. I geronnen, Gl. II nicht geronnen.

Nach 1 Stunde:

In Gl. I beginnt schon wieder Auflösung des Milchkuchens durch Anverdauung. In Gl. II Gerinnung noch nicht eingetreten.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I der Milchkuchen durch Anverdauung fast vollständig aufgelöst. In Gl. II ist jetzt auch Gerinnung eingetreten.

B.

Aufstellen von 2 Gläschen, die je 10 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthalten. Zu I kommt 1 cbcm des Filtrates, zu II zur Controle 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden alsdann mit annähernd gleichen Mengen Fibrin versehen und in den Brutofen gestellt.

Nach 10 Minuten:

In beiden Gläschen noch keine Veränderung wahrnehmbar.

Nach 1 Stunde:

In Gl. I ist das Fibrin schon ziemlich stark in Lösung übergegangen, d. h. anverdaut. Gl. II zeigt keine derartige Veränderung.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I ist das Fibrin fast völlig durch Anverdauung gelöst; Gl. II ist unverändet geblieben.

Der erhaltene Filterrückstand wird auf einem Glasteller vorsichtig abgestreift und dann in destillirtem Wasser leicht gelöst und filtrirt. Um die saure Reaktion zu vermeiden, wird kohlensaures Natron tropfenweise bis zur neutralen Reaktion zugesetzt. Es werden dann folgende Versuche angeschlossen.

C.

Aufstellen von 2 Gläschen, die je 10 cbcm roher Milch enthalten. Zu I kommt 1 cbcm der eben gewonenen Filterrückstandlösung, zu II zur Controle 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden in den Brutofen gestellt. Nach 10 Minuten und auch nach einer Stunde ist in beiden Gläschen keine Veränderung, bezw. Gerinnung eingetreten, während das Filtrat die Milch schon nach 10 Minuten zur Gerinnung brachte und nach 1 Stunde schon wieder die Auflösung des Milchkuchens begann!

Nach 24 Stunden:

In Gl. I nur noch einige grössere Gerinnsel vorhanden, während das übrige schon wieder durch Anverdauung gelöst ist. Gl. II fest geronnen.

D.

Aufstellen von 2 Reagenzgläsern, die je 10 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthalten. Zu I kommt 1 cbcm der Filterrückstandlösung, zu II zur Controle noch 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden mit annährend gleichen Mengen Fibrin versehen und in den Brutofen gestellt.

Nach 10 Minuten und nach 1 Stunde ist noch keine Auflösung des Fibrins in Gl. I und II zu bemerken. Das Filtrat hatte schon im Zeitraum von einer Stunde das Fibrin ziemlich stark durch Anverdauung zu lösen begonnen.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I ist das Fibrin fast völlig gelöst; Gl. II zeigt keine Veränderung.

Der übrig gebliebene Teil des Filtrats wird dazu benutzt, um festzustellen, ob noch eine Fällung mittelst Ferrocyankalium + Essigsäure möglich sei. Dies gelingt nicht. Es wird deshalb folgender Versuch angeschlossen:

2 g Papaïn Merck werden in 20 cbcm dest. Wassers zu lösen versucht, was ziemlich leicht gelingt. Es wird filtrirt und zu dem schön klaren Filtrat Ferrocyankalium + Essigsäure hinzugesetzt. Es erfolgt zwar leichte Trübung, aber kein flockiger Niederschlag wie bei der Fällung mit Essigsäure allein. Es wird dann tropfenweise Essigsäure noch solange zugesetzt als noch sichtbare Nachfällung erfolgt und dann filtrirt. Es ergiebt sich ein klares Filtrat, aber nur ein sehr geringer grünlicher Filterrückstand. Es führt also diese Art der Fällung zu keinem Ziel.

Versuch III.

4 g Papaïn Witte werden in 15 cbcm dest. Wassers zur Lösung gebracht. Alsdann werden einige cbcm der Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung stark verdünnt und auf 2 Gläschen verteilt. Zu I wird tropfenweise verdünnte Essigsäure, zu II ebenfalls tropfenweise verdünnte Schwefelsäure hinzugefügt. Bei I erfolgte erst auf Zusatz von etwa 25 Tropfen ein kleinflockiger Niederschlag, während bei II schon nach 5 Tropfen ein dicker flockiger Niederschlag auftrat.

Der Rest der eben bereiteten Lösung wird alsdann etwa fünffach mit gesättigter Kochsalzlösung verdünnt, und dann tropfenweise solange verdünnte Schwefelsäure zugefügt bis der vorhin erwähnte grossflockige dicke Niederschlag erfolgte und er so dick geworden, dass eine sichtbare Nachtrübung nicht mehr wahrzunehmen ist. Dann wird filtrirt. Da das Filtrat noch nicht ganz klar aussieht, wird nochmals durch dasselbe Filter nachfiltrirt. Auch am nächsten Tage war das Filtrat noch nicht ganz klar, Flocken waren aber nicht vorhanden. Es wird deshalb zum dritten Male filtrirt, was nun ein schön klares Filtrat ergiebt.

Der Filterrückstand wird alsdann auf einem Glasteller vorsichtig abgestreift und in dest. Wasser gelöst. Die Lösung wird alsdann durch tropfenweisen Zusatz von kohlensaurem Natron neutral gemacht. Nachdem nun noch Filtrat und Filterrückstandlösung durch Zusatz von dest. Wasser auf das gleiche Volumen gebracht worden waren, werden folgende Versuche angestellt.

A.

Aufstellen von 2 Gläschen, die je 10 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthalten. Zu I kommt 1 cbcm des Filtrats, zu II zur Controle noch 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden mit ungefähr gleichen Mengen Fibrin versehen und in den Brutofen gestellt.

Nach 10 Minuten:

In beiden Gläsern keine Veränderung.

Nach 5 Stunden:

In Gl. I beginnende Anverdauung des Fibrins. Gl. II unverändert.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I ist das Fibrin fast völlig gelöst. Gl. II zeigt keine Veränderung.

B.

Aufstellen von 2 Reagenzgläschen, die je 10 cbcm roher Milch enthalten. Zu I kommt 1 cbcm des Filtrats, zu II zur Controle 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Dann kommen beide Gläschen in den Brutofen.

Nach 10 Minuten:

In beiden Gläschen noch keine Gerinnung.

Nach 5 Stunden:

In Gl. I ist die Milch nur ganz wenig geronnen, Gl. II ist unverändert.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I sind nur noch einige kleinere Gerinnsel übrig; alles übrige ist wieder durch die Anverdauung in Lösung übergegangen. Gl. II ist ziemlich fest geronnen.

C.

Aufstellen von 2 Reagenzgläschen, die je 10 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthalten. Zu I kommt 1 cbcm der gewonnenen Filterrückstandlösung, zu II zur Controle noch 1 cbcm physiol. Kochsalzlösung. Nachdem beide mit ungefähr gleichen Mengen Fibrin versehen waren, kommen sie in den Brutofen.

Nach 10 Minuten:

In beiden Gläschen keine Veränderung.

Nach 5 Stunden:

Ebenfalls noch keine Veränderung.

Nach 24 Stunden:

Gl. I fast völlig durch Anverdauung gelöst. Gl. II zeigt keine Veränderung.

D.

Aufstellen von 2 Reagenzgläschen, die je 10 cbcm roher Milch enthalten. Zu I kommt 1 cbcm der Filterrückstandlösung, zu II zur Controle 1 cbcm

physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen kommen in den Brutofen.

Nach 10 Minuten:

In beiden Gläschen keine Gerinnung.

Nach 5 Stunden:

Noch keine Veränderung.

Nach 24 Stunden:

In Gl. I noch ein grosses Gerinnsel vorhanden, sonst alles durch Anverdauung wieder gelöst. Gl. II ziemlich fest geronnen.

Ergebnis:

Unsere Versuche zeigen, dass sich das Handelspapaïn auf relativ einfache Weise in 2 Portionen teilen lässt, von denen jedoch keineswegs die eine wirksam und die andere unwirksam auf Eiweiss und Milch ist. Nur insofern ist ein Unterschied vorhanden, dass das Filtrat der Säurefällung in der 16%igen Kochsalzlösung des Papaïns viel schneller wirkt als der Niederschlag. Ich bin geneigt aus meinen Versuchen zu folgern, dass die Handelspapaïne keine einheitlichen Substanzen sind sondern ein Gemisch aus mindestens zwei Substanzen vorstellen.

4. Enthält das Papaïn neben dem Milch-koagulirenden und neben dem Eiweiss-verdauenden auch ein Stärke-verzuckerndes Enzym?

Papaïn Witte.

Aufstellen von 6 Gläschen, die je 10 cbcm gekochter Stärke enthalten. Gl. I wird mit 1 cbcm, Gl. II mit 2 cbcm der $2^1/_2$ %igen Papaïnlösung versehen, während III und IV je 2, Gl. V und VI je 3 cbcm physiol. Kochsalzlösung zur Controle erhalten. Nach Umschütteln kommen die Gläschen für 24 Stunden in den Brutofen.

Alsdann wird ein Teil des Inhalts von Controlgläschen III mit wenig Kupfersulfat und Natronlauge versehen und erhitzt. Nach ca. 15 Sekunden tritt spurweise Reduktion ein. Es ist also in dem Controlgläschen eine Spur von Zucker vorhanden. Alsdann wird ein Teil des Inhaltes von Gl. I in derselben Weise nachgeprüft. Hier tritt Verfärbung beim Erhitzen fast momentan ein und ist viel intensiver als vorhin. Es ist also im Papaïn Witte ein Stärke-verzuckerndes Enzym enthalten.

Glas II mit seinen beiden Controlen kommt dann für weitere 24 Stunden in den Brutofen. Alsdann werden Controlgläschen V und Gl. II in derselben Weise untersucht, wie vorhin. Auch dabei ergibt sich, dass das Papaïn stark verzuckernd gewirkt hat. Es ist also im Handelspapaïn (Witte) ohne Zweifel ein diastatisches Ferment enthalten.

5. Einiges über Carpain.

Wie wir in der Einleitung gesehen haben, enthält der Saft der Carica papaya ein Alkaloid. Dieses ist von M. Greshoff entdeckt und namentlich von Linde[41] auf seine Wirkungen untersucht worden. Das Ergebnis dieser seiner Untersuchungen will ich zunächst hier folgen lassen.

„Das Carpain hat weder eine das Haemoglobin reducirende, noch rote Blutkörperchen auflösende Wirkung. Die quergestreifte Muskulatur wird durch Carpain gelähmt, wogegen Nervenstämme in Bezug auf die elektrische Erregbarkeit unbeeinflusst bleiben.

Das Carpain bewirkt eine mit Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Herzens einhergehende Pulsverlangsamung, die in diastolischen Lähmungsstillstand übergeht. Die Wirkung kommt zustande

durch Lähmung der Herzmuskulatur und der mit ihr engverknüpften excitomotorischen Ganglien.

Obgleich die peripheren Gefässe durch Carpain verengt werden, abgesehen von den Gefässen der Niere, die im Gegenteil eine Erweiterung erfahren, wird dennoch durch Carpain eine Abnahme des Blutdrucks hervorgerufen. Sowohl die Peristaltik des Darmes, als auch die Parasiten desselben, werden durch Carpain nicht beeinflusst.

Das Carpain ist zur Zahl der Herzgifte zu rechnen, weil der Herzstillstand zu einer Zeit eintritt, wo von der Allgemeinwirkung, die sich in Lähmungen äussert, kaum etwas zu bemerken ist.

Die letale subcutane Dosis für Frösche beträgt etwa 0,16 g pro kg Körpergewicht, und kann diese Carpainmenge auch für Warmblüter bei derselben Applicationsweise als sicher tötlich bezeichnet werden. Einmalige subcut. Injektion von 6 bis 10 mg rufen bei Menschen mit normaler Herzthätigkeit keinerlei nachweisbare Erscheinungen hervor.

Bei den mit Carpain vergifteten Tieren ergiebt die Sektion keinerlei pathol. Veränderungen der Organe. Das Carpain kreist im Organismus als solches, von wo es bei trächtigen Tieren auch in den Kreislauf des Foetus, mit Ausnahme des Fruchtwassers, übergeht. Aus dem Organismus wird es unverändert ausgeschieden."

Wie wir später noch sehen werden ist in den Handelspräparaten kein Alkaloid enthalten, denn chemische, sowie physiologische Versuche fallen negativ aus. Auch in der Litteratur habe ich keinerlei Angaben darüber finden können. Ich muss mich deshalb damit begnügen die Reaktionen des Carpains nachzuprüfen.

0,1 g Carpain werden in 10 cbcm dest. Wassers leicht gelöst. Sämtlichen nun folgenden Reaktionen wird 1 cbcm der betreffenden Lösung zu Grunde gelegt.

Verdünnung 1 : 1000.

1) Kaliumquecksilberjodid : dicker Niederschlag.
2) Phosphormolybdänsäure : „ „
3) Phosphorwolframsäure : „ „
4) Jodjodkalium : „ „
5) Pikrinsäure : „ „
6) Goldchlorid : „ „
7) Kaliumcadmium : „ „
8) Kaliumwismutjodid : sehr „ „
9) Silicowolframsäure : deutlicher „

Verdünnung 1 : 5000.

1) Kaliumquecksilberjodid : deutlicher Niederschlag.
2) Phosphormolybdänsäure : „ „
3) Phosphorwolframsäure : „ „
4) Jodjodkalium : dicker „

Verdünnung 1 : 10 000.

1) Kaliumquecksilberjodid : deutlicher Niederschlag.
2) Phosphormolybdänsäure : Spuren von „
3) Phosphorwolframsäure : deutlicher „
4) Jodjodkalium : „ „
5) Pikrinsäure : eben noch „
6) Goldchlorid : „ „ „
7) Kaliumcadmium : deutlicher „
8) Kaliumwismutjodid : dicker flockiger „
9) Silicowolframsäure : —

Die Reihenfolge nach der Deutlichkeit des Niederschlages bei van Ryn und Greshoff war folgende:

Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure, Goldchlorid.

Dies würde mit meinem Ergebnis so ziemlich übereinstimmen. Kaliumcadmium erwies sich mir

am empfindlichsten im Gegensatz zu Silicowolframsäure, die bei 1 : 10000 negatives Resultat ergab.

E. Linde[41] hat die letale subcutane Dosis für Frösche auf 0,16 gr pro kg Körpergewicht festgesetzt. Ich will auch dies gleich an 2 Fröschen nachprüfen:

Frosch I von 35 g Gewicht

erhält am 20. 6. 02 11^{30} vorm. $^1/_2$ cbcm = 0,005 g Carpain in 1 %iger wässriger Lösung injicirt. Nach 4 Stunden wird er tot aufgefunden. Sektionsbefund ergab negatives Resultat.

Frosch II von 53 g Gewicht.

erhielt am 20. 6. 02 11^{53} vorm. 1 cbcm = 0,01 g Carpain in 1 %iger wässriger Lösung injicirt. Nach 4 Stunden ebenfalls tot aufgefunden. Sektionsbefund: Im Lymphsack noch ziemlich viel der injicirten Flüssigkeit unresorbirt vorhanden. Keine pathologischen Veränderungen an den Organen nachzuweisen.

Ergebnis:

1) Bestätigung der Behauptung Lindes bezüglich der letalen Dosis bei Kaltblütern.

2) Bestätigung seiner Behauptung, dass bei den mit Carpain vergifteten Tieren die Sektion keinerlei pathologische Veränderungen der Organe ergiebt.

III. Wirkung des Fermentes auf Tiere.

Wirkung des Papaïn Reuss, Merck und Witte bei Subcutaninjektion auf Frösche.

Auch bei diesen Versuchen soll zur Subcutaninjektion eine $2^1/_2$ %ige Lösung verwendet werden, von der 1 cbcm 0,025 g Papaïn enthält.

Frosch I.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 6. 7. 8. 9. 11. Juni 1901 je 1 cbcm injicirt.

Am 11. 6. traten die ersten Erkrankungserscheinungen auf. Im Mund fand sich blutiger Schleim, die Schallblasen hingen schlaff hervor und enthielten blutigen Inhalt.

Am 13. 6. Exitus letalis. Erhalten hatte er 5 cbcm = 0,125 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Die Schallblasen hängen schlaff herab und sind gerötet. Das Unterhautzellgewebe in der Gegend derselben oedematös und haemorrhagisch durchtränkt. In der Gegend der Injektionsstellen am Rücken keine Veränderungen wahrzunehmen. Aus dem untersten Darmabschnitt, der schon von aussen blutig gerötet erscheint, lässt sich blutige Flüssigkeit entleeren. Der Magen enthält blutigen Schleim und nach vorsichtigem Abstreifen desselben sieht man 5 kleine haemorrhagische Geschwüre. Von der Mitte des Darmes ab ist der Inhalt rötlich gefärbt; Geschwüre sind nirgends nachzuweisen. In den durch Ausstreifen aus dem Darm entfernten Massen lassen sich rote Blutkörperchen z. T. noch normal, z. T. im Zerfall begriffen nachweisen.

Unter dem Mikroskop zeigen die Schallblasen keine Veränderung. Auffallend ist nur ein hellbraunes offenbar hämatogenes Pigment, das an einigen Stellen, besonders in den Gefässen vorhanden ist und z. T. die Capillaren ganz ausfüllt. Pathologische Veränderungen der Organe ergab das Mikroskop sonst nicht.

Frosch II.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 6. 7. 8. 9. 11. Juni 01 je 1 cbcm der Lösung injicirt. An diesem Tage macht er kranken Eindruck. Die Schallblasen sind hervorgetrieben, haben aber keinen blutigen Inhalt.

Am 12. 6. wird noch 1 cbcm injicirt. Macht noch kränkeren Eindruck, die Schallblasen haben blutigen Inhalt.

Vom 13. 6.—19. 6. keine Injektionen. Er hat sich in dieser Zeit allmählich wieder erholt, wenngleich er noch matten Eindruck macht. Die Schallblasen sind wieder zurückgegangen. In dem in reichlicher Menge ausgepressten Harn schwimmen weisse flockige Massen, die sich unter dem Mikroskop als kleine, vielleicht durch Anverdauung umgewandelte Gewebsfetzen ergeben. Um zu prüfen, ob im Harn Papaïn ist, werden 2 Gläschen aufgestellt, von denen I ausser $2^1/_2$ cbcm ausgepressten Harnes noch 5 cbcm physiol. Kochsalzlösung enthält. II erhält zur Controle $7^1/_2$ cbcm physiol. Kochsalzlösung. Beide Gläschen werden mit ungefähr gleichen Mengen Fibrin versehen und in den Brutofen gestellt.

Nach 4 Stunden:

Keine Veränderung wahrzunehmen.

Nach 24 Stunden:

Ebenfalls noch keine wesentliche Veränderung wahrzunehmen. Die Biuretreaktion mit Gl. I vorgenommen, ergab negatives Resultat. Im Harn ist also kein verdauendes Ferment vorhanden gewesen.

Am 21. 6. 01 erhält er wieder 1 cbcm injic. Am Nachmittage erscheint er etwas oedematös und am Rücken etwas gelblich verfärbt.

Am 22. 6. Exitis letalis. Erhalten hatte er 7 cbcm = 0,175 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Am Rücken erscheint er noch mehr gelblich verfärbt und sehr oedematös. Die Gefässe an der Injektionstelle am Rücken sind etwas injicirt, aber Gefässrupturen findet man nicht. In den Körper-

höhlen etwas rötliche oedematöse Flüssigkeit. Lunge und Leber normal. Der Magen ist nur im unteren Abschnitt etwas gerötet. Der Darm unmittelbar am Magen ist ebenfalls ziemlich stark gerötet, sonst überall in mässigem Grade injicirt, aber innen nicht viel mehr als aussen.

Mikroskopiren des unmittelbar am Magen gelegenen Darmabschnittes ergiebt starke Gefässinjektionen, aber keine sichtbaren Rupturen.

Eine direkte Todesursache ergab die Sektion bisher nicht.

Frosch III.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 22. 24. 25. Juni 01 je 1 cbcm injicirt.

Am 25. nachm. macht er kranken Eindruck; erscheint stark oedematös. Die hervorgetriebenen Schallblasen enthalten Blut.

26. 6. 01 Exitus letalis. Er erhielt 3 cbcm = 0,075 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Stark oedematös. Die Lymphsäcke enthalten überall oedematöse etwas blutige Flüssigkeit. Der ganze Magen-Darmkanal ist gerötet. Im Magen ist reichlich glasiger Schleim vorhanden. Die Schleimhautgefässe sind stark gefüllt, Blutaustritte sind aber nicht vorhanden. Ganz besonders stark injicirt erscheint die Übergangsstelle vom Magen auf den Dünndarm. Beim Mikroskopiren der eben erwähnten Stelle, sieht man unter dem Schleimhautüberzug eine ausserordentliche Überfüllung der kleinen Gefässe und Capillaren. Der untere Darm zeigt ähnlichen Befund. Eine direkte Todesursache ist nicht nachzuweisen.

Frosch IV.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 22. 24. 25. Juni 01 je 1 cbcm injicirt.

Am 26. 6. erscheint er oedematös. Die Schallblasen sind hervorgetrieben, haben aber keinen blutigen Inhalt. Nachmittags Exitus letalis nach 0,075 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Die hervorgetriebenen Schallblasen zeigen keinen blutigen Inhalt. Überall in den Lymphsäcken ist oedematöse Flüssigkeit vorhanden, die etwas blutig aussieht. Die Injektionsstelle am Rücken ist etwas injicirt. Der Magen ist gerötet und enthält viel glasigen Schleim. Der sich anschliessende Darmabschnitt ist etwas weniger gerötet und enthält wässerige Flüssigkeit. Die übrigen Organe zeigen keine pathologischen Veränderungen. Bei Mikroskopie ergiebt sich Hyperämie der Zotten, es ist aber keine Zerstörung oder gar Anverdauung nachweisbar.

Keine nachweisbare Todesursuche.

Frosch V.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 27. 6. 01 1 cbcm der Lösung injicirt. Am Nachmittage dieses Tages erscheint er etwas oedematös und bekommt blutigen Durchfall.

Am 28. 6. Exitus letalis nach 0,025 g Papaïn. Keine oedematöse Flüssigkeit in den Lymphsäcken. Der Magen ist nicht injicirt, aber er ist gefüllt mit hellrotem nicht geronnenem Blute. Der stark injicirte untere Darm enthält gleichfalls blutigen Inhalt. Die übrigen Organe nicht pathologisch verändert.

Der Tod ist sehr wahrscheinlich durch die innere Verblutung eingetreten, die infolge Ruptur eines

Gefässes erfolgte. Ob diese Ruptur infolge der Einwirkung des Fermentes erfolgte, ist vielleicht anzunehmen, mit Bestimmtheit aber nicht zu behaupten.

Frosch VI.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 16. und 17. 6. 02 je 1 cbcm injicirt. Am 19. 6. 02 wurde er tot aufgefunden. Er erhielt 2 cbcm = 0,05 g Papaïn.

Der Sektionsbefund war vollkommen negativ.

Frosch VII.

Papaïn Reuss.

Er erhielt am 16. 17. 20. Juni 02 je 1 cbcm injicirt. Am 23. 6. Exitus letalis. Er erhielt 3 cbcm = 0,075 g Papaïn injicirt.

Sektionsbefund:

Das Herz schlägt noch. Oesophagus und Magen etwas gerötet, und zwar aussen und innen. Der Darmabschnitt dicht hinter dem Magen ist nur wenig, nach unten zu aber immer stärker gerötet. In der Nähe der Kloake ist er frei von Injektion, ebenso wie die Kloake selbst. In dem geröteten Teile des Darmes befand sich etwas glasiger geröteter Schleim. Die übrigen Organe zeigen keinerlei pathologische Veränderungen, nur hatte die Leber eine ausserordentlich dunkle, fast schwarze Farbe.

Eine direkte Todesursache ist nicht nachzuweisen.

Frosch VIII.

Papaïn Merck.

Er erhielt am 28. 29. Mai 1902 je 1 cbcm injicirt. Am 30. nachm. Exitus letalis. Er erhielt 2 cbcm = 0,05 g Papaïn injicirt.

Sektionsbefund:

Kein Ödem. In der Bauchhöhle und in den Lymphsäcken ist ein geringes Transsudat vorhanden.

Sonst sind keine pathologischen Veränderungen der Organe nachweisbar.

Frosch IX.

Papaïn Merck.

Er erhielt am 28. und 29. Mai 1902 je 1 cbcm injicirt.

Am 30. 5. Exitus letalis. Er erhielt 0,05 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Kein Ödem. Etwas wässriges Transsudat in der Bauchhöhle. Magen- und Darmkanal in mässigem Grade injicirt. Der Magen enthält reichlich glasigen Schleim. Die Organe nicht pathologisch verändert.

Frosch X.

Papaïn Witte.

Er erhielt am 28. und 29. 5. 1902 je 1 cbcm injicirt.

30. 5. 1902 Exitus letalis. Er erhielt 0.05 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Kein Ödem, keine Transsudat in der Bauchhöhle, überhaupt keinerlei pathologische Veränderungen.

Frosch XI.

Papaïn Witte.

Dieser Frosch ist ein ausserordentlich starkes Exemplar. Er erhielt am 28. 29. 31. Mai und 1. Juni 1902 je 1 cbcm injicirt. Da er am 2. Mai etwas ödematös erscheint, wird nicht weiter injicirt. An den folgenden Tagen sieht er noch etwas ödematös aus, macht aber sonst ganz munteren Eindruck. Er wurde dann noch einige Tage beobachtet, in denen das Ödem wieder völlig verschwand. Er erhielt im Ganzen 0,1 g Papaïn, also das Doppelte wie Frosch IX und X, ohne zu sterben. Dies ist

eben auf seine besondere Grösse zurückzuführen. Es wurde davon abgesehen, ihn weiter zu injiciren.

Frosch XII.

Papaïn Witte.

Er erhielt am 9. und 10. 6. 02 je $^1/_2$ cbcm injicirt.

Am 11. 6. 02 Exitus letalis nach 0,025 g Papaïn. Der Sektionsbefund ergiebt vollkommen negatives Resultat.

Frosch XIII.

Papaïn Witte.

Er erhielt am 9. 10. und 11. 6. 02 je $^1/_2$ cbcm injicirt.

Am 12. 6. 02. Exitus letalis nach 0,04 g Papaïn. Sektionsbefund:

Magen- und Darmkanal etwas injicirt und reichlich klaren wässrigen Inhalt enthaltend. Pathologische Organveränderungen sind nicht vorhanden.

Frosch XIV.

Papaïn Witte.

Er erhielt am 9. 10. 11. Juni 02 je $^1/_2$ cbcm injicirt.

Am 12. 6. erscheint er krank, sieht auch ödematös aus. Er wird nunmehr nicht injicirt.

Am 16. 6. 02 Exitus letalis nach 0,04 g Papaïn. Sektionsbefund:

Im Magen findet sich eine Spur Blut dem Schleim beigemischt. Dieselbe stammt aus der Magenschleimhaut, welche eine punktförmige Hämorrhagie zeigt. Organveränderungen sind nicht vorhanden.

Ergebnis dieser 14 Froschversuche:

Papaïn Reuss, Merck und Witte wirkt bei Subcutaninjektion folgendermassen:

1) Alle 3 Präparate sind in grösseren Dosen für Frösche giftig. Binnen 3 Tagen

müssen etwa 50 mg Papaïn eingespritzt werden, falls der Tod erfolgen soll.

2) Pathologische Organveränderungen bestehend in Rötung (Gefässüberfüllung) war nur an den Schallblasen und am Magen-Darmkanal manchmal nachzuweisen. Zuweilen trat Ödem auf. Auch kleine Blutaustritte kamen vor.

3) Eine direkte Todesursache lässt sich anatomisch nicht nachweisen.

4) Der Tod erfolgt offenbar durch Lähmung sowohl des Central-Nervensystems als des Herzens.

Da Jemand einwenden könnte, dass nicht das Ferment, sondern das vielleicht beigemischte Alkaloid Carpain den Tod verursacht habe, wurden folgende Versuche vorgenommen, welche auf den Nachweis von Carpain in den Handelspräparaten hinauslaufen. Der Nachweis wurde sowohl physiologisch als chemisch geführt.

a. Physiologische Prüfung auf Carpain.

Wirkung des Papaïn auf Frösche bei Subcutaninjektion, wenn durch Kochen das Ferment abgetötet ist.

Die $2^1/_2$ %ige Mercksche Papaïnlösung wird in einem Schälchen einige Minuten gekocht um das Ferment abzutöten. Dann wird filtrirt. Das Filtrat wird dann 2 Fröschen injicirt, und zwar erhalten sie je $1^1/_2$ cbcm.

Frosch I.

Am 31. 5. wurde 0,2 g injicirt. Der Frosch erkrankte nicht und blieb auch in der Folgezeit gesund.

Frosch II.

Wurde ebenfalls am 31. 5. 0,2 g injicirt. Er erkrankte nicht und blieb auch später gesund.

Frosch III, IV und V.

Die $2^1/_2$ %ige Wittesche Lösung wird ebenfalls zur Abtötung des Fermentes einige Minuten gekocht und dann 3 Fröschen injicirt, die je 1 cbcm erhalten.

Die Frösche bleiben vollkommen gesund.

Auch die Reusssche $2^1/_2$ %ige Lösung wird durch Kochen von Ferment befreit und 2 Fröschen injicirt, die je 1 cbcm erhalten.

Die Frösche bleiben ebenfalls vollkommen gesund.

Ergebnis:

Das gekochte Papaïn ist ungiftig. Damit ist bewiesen, das thatsächlich das Ferment und nicht das Alkaloid die tötliche Wirkung hervorruft.

50 cbcm einer $2^1/_2$ %igen Witteschen Papaïnlösung werden unter Zusatz einiger Tropfen verdünnter Essigsäure verdampft. Der Rückstand wird mit Alkohol ausgezogen und der Auszug filtrirt. Alsdann wird nochmals eingedampft. Der nun erhaltene Rückstand wird in schwach angesäuertem Wasser gelöst und filtrirt. Das Filtrat von ca. $1^1/_2$ cbcm Volumen wird dann einem Frosch subcutan injicirt. 2. 6. 02. Er bleibt ganz gesund. Auch an den nächsten 3 Tagen zeigte der Frosch keinerlei Erkrankungserscheinungen.

Ergebnis:

Aus eingedunstetem Papaïn lässt sich kein wirksames Alkaloid ausziehen, d. h. es ist kein Alkaloid im Papaïn vorhanden. Dies stimmt zu den vorigen Versuchen.

b. Chemische Prüfung auf Carpaïn.

Es gelang nicht auf dem Wege der Ausschüttelung mittels Chloroform aus einem ganzen Gramme Papaïn, bezw. aus dem alkoholischen Auszuge eines

ganzen Grammes nach dem Verdunsten des Alkohols und Lösen in Wasser soviel Alkaloid zu gewinnen als nötig ist, um mit den feinsten Reagentien es nachzuweisen. Ich muss daher behaupten, dass meine Papaïnpräparate alkaloidfrei waren, und dass die mit denselben erzielten Vergiftungen nicht auf Konto beigemischten Alkaloids bezogen werden können.

Wirkung des Papaïn Reuss und Witte auf Kaninchen und Meerschweinchen bei Subcutaninjektion.

Auch bei diesen Versuchen soll eine $2^1/_2$ %ige Lösung zur Verwendung kommen. (1 cbcm = 0,025 g).

Kaninchen I.

Papaïn Reuss. 2 Monate alt. Gewicht 1500 g. Es erhielt am 7. 8. 9. 11. 12. Juni 1901 je 2 cbcm am Rücken injicirt.

Am Abend des 12. 6. macht das Tier einen kranken Eindruck.

Am 13. 6. wird es morgens tot aufgefunden. Exitus nach 0,25 g Papaïn.

Sektionsbefund:

In der Fundushälfte des Magens entsprechend der kleinen Curvatur finden sich eine Anzahl Defekte in der Schleimhaut, welche dem Verlaufe der Gefässe zu entsprechen scheinen. Dieselben sind 5–8 mm lang. Am Grunde derselben finden sich braune Ulcera. Ausgedehntere Blutergüsse fehlen jedoch, ebenso findet sich keine entzündliche Reaktion in der Umgebung. Im Darm keine Entzündung. Der der Blase entnommene Harn, der trübe aussieht und stark alkalisch reagirt, schäumt bei Zusatz von Essigsäure stark auf, und ein Teil des weisslichen Niederschlages löst sich, aber selbst bei weiterem

Essigsäurezusatz keineswegs alles. Mikroskopisch erkennt man, dass diese Trübungen durch Vorhandensein morphotischer Bestandteile zu erklären sind. Man sieht nämlich sehr viele Epithelzellen, die platten Charakter tragen und einen grossen Kern mit Kernkörperchen enthalten. Solche sitzen oft zu Dutzenden, ja Hunderten zusammen, sodass sie als Fetzen des Epithels betrachtet werden müssen. Zahlreiche im Harn enthaltene und mit blossem Auge sichtbare $1^1/_2$ cm lange Fäden erweisen sich ebenfalls daraus bestehend und stammen vielleicht aus einem Ureter. Der Harn wird alsdann filtrirt. In das Filtrat und in ein Controlgläschen, das das gleiche Volumen physiol. Kochsalzlösung enthält, kommen dann ungefähr gleiche Mengen Fibrin. Die Gläschen werden in den Brutofen gestellt.

Schon nach 2 Stunden sind in dem Filtrat Anzeichen von Auflösung des Fibrins vorhanden. Es werden deshalb folgende Reaktionen vorgenommen:

1) Esbachs Reagenz : —
2) Quecksilberjodidjodkalium in salzsaurer Lösung : —
3) Phosphorwolframsäure in salzsaurer Lösung: +
4) Biuretreaktion : +

Es muss also in dem Harn unbedingt ein bei nicht saurer Reaktion verdauendes Agens vorhanden sein.

Ergebnis:

1. Papaïn Reuss wirkt subcutan giftig. Lokale Erscheinungen fehlen.

2. Im Magen scheint das Ferment ausgeschieden zu werden und dabei punktförmige Ulcera zu veranlassen.

3. Auch durch die Niere wird Ferment ausgeschieden, wie der Verdauungsversuch mit Fibrin beweist. Dieses Ferment scheint auf die Harnmenge epithelablösend gewirkt zu haben.

4. Eine direkte anatomische Todesursache ist nicht nachzuweisen; es muss sich wie bei den Fröschen um Lähmung des Nervensystems und des Herzens handeln.

Kaninchen II.

Papaïn Reuss. Ausgewachsenes Tier von 2 kg Gewicht.

Es erhält am 20. und 21. Juni 1901 je 2 cbcm injic. Am Nachmittag dieses Tages frisst es nicht mehr und erscheint sehr matt. Der Harn wird nun sogleich untersucht und ergiebt folgendes Resultat:

1) Esbachs Reagenz : —
2) Spieglers Reagenz : + (flockiger Niederschlag, der nicht aus Eiweiss besteht).
3) Quecksilberjodidjodkalium in salzsaurer Lösung : —

Eiweiss ist also im Harn nicht vorhanden. Der Harn mit wenig neutralem, essigsaurem Blei versetzt, giebt eine voluminöse Fällung. Nach dem Filtriren wird der Harn sowie der Filterrückstand auf Biuretreaktion mit negativem Erfolg untersucht.

Es ist also auch kein peptonartiger Stoff im Harn vorhanden.

21. 6. 02 5^{10} nachm. Exitus letalis nach 0,1 g Pap.

Sektionsbefund:

Unter der Haut an der Injektionsstelle findet sich ein Oedem des Unterhautzellgewebes, und die Gefässe, die das Ferment aufgenommen, erscheinen wie anverdaut. Es sind auch an einigen Stellen Gefässrupturen vorhanden, aber nirgends Eiter. Der Darm zeigt keinerlei Entzündungserscheinungen. Der Magen ist voller Speisen; im Cardiateil finden sich mehrere punktförmige ganz frische Blutaustritte. Die Nieren sind normal.

Der der Blase entnommene Harn zeigt einen dunkelbraunen Bodensatz, der auf den ersten Blick

den Eindruck von sogenannten „Tröpfchen“ macht, bei Mikroskopie sich aber als kohlensaurer Kalk erweist, der auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure unter Entweichen von viel Kohlensäure zahlreiche Gypskristalle ergiebt. Auffallend jedoch ist die grünschwarze Farbe der Bodensatzkörnchen von kohlensaurem Kalk, der gewöhnlich weisse Farbe zeigt.

An den beiden Lungen sieht man an der Oberfläche blutig gerötete Flecke, die beim Einschneiden sich als in die Tiefe gehend erweisen und das Gewebe durchsetzen. Die Leber ist normal. An den übrigen Organen sind keine pathologischen Veränderungen zu bemerken.

Ergebnis:

1. Papaïn Reuss wirkt giftig.

2. An der Injektionsstelle befindet sich ein haemorrhagisches Oedem. Die Gefässe sind daselbst injicirt, z. T. auch rupturirt.

3. Das Ferment scheint auch hier im Magen ausgeschieden zu sein.

4. Eine direkte Todesursache ist anatomisch nicht nachzuweisen.

Kaninchen III.

Papaïn Witte. Ausgewachsenes Tier von 2 kg Gewicht.

Es erhielt am 9. 10. 12. 16. 19. Juni 1902 je 4 cbcm, also im Ganzen 0,5 g Pap., injicirt.

Da sich am 26. 6. eine Infiltration der Bauchdecken bemerkbar macht, muss davon abgesehen werden, das Tier noch weiter zu injiciren.

Der Harn des Kaninchens war in der Beobachtungszeit mehrfach auf Eiweiss untersucht worden; es ergab sich jedoch stets ein negatives Resultat. Ebenso trat niemals Biuretreaktion auf.

Da die Infiltration der Bauchdecken inzwischen noch zugenommen hat, wird beschlossen, das Tier

zu töten. Sektionsbefund: An der infiltrirten Stelle am Bauch sind die Haare in grosser Ausdehnung vollkommen ausgegangen. Die obersten Schichten der Haut erscheinen hier wie macerirt. Beim Einschneiden ergiebt sich ein glasiges pralles Oedem der Bauchdecken. Pathologische Veränderungen der Organe sind nicht wahrzunehmen.

Meerschweinchen I.

Papaïn Witte. Ausgewachsenes Tier von ca. 1000 g Gewicht.

Es erhielt am 9. 10. 11. 12. Juni 1902 je 4 cbcm der Papaïnlösung injicirt. Am 15. 6. Exitus letalis nach 0,4 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Unter der Haut des Bauches an verschiedenen Stellen Gewebsveränderungen vorhanden, welche wohl auf Anverdauung beruhen. Die Haare gehen in grosser Ausdehnung in der Umgebung aus, weil der Haarboden durch das Ferment anverdaut und abgetötet ist. Magen- und Darmkanal zeigen makroskopisch keine Veränderungen, ebenso wenig Leber, Nieren, Lunge.

Ergebnis:

Es ist anzunehmen, dass das Tier infolge der lokalen Veränderungen gestorben ist.

Meerschweinchen II.

Papaïn Witte. Ausgewachsenes Tier von ca. 1000 g Gewicht.

Es erhielt am 16. 19. 20. Juni 1902 je 2 cbcm der Lösung injicirt.

Am 20. 6. begann wieder die Infiltration der Bauchdecken und es muss deshalb davon Abstand genommen werden, das Tier weiter zu injiciren.

In der Beobachtungszeit war, wie auch bei Meerschweinchen I, der Harn mehrfach untersucht

worden. Es ergab sich aber bei beiden Tieren stets negatives Resultat.

Am 23. 6. wird das Tier morgens tot aufgefunden. Exitus nach 0,15 g Papaïn.

Sektionsbefund:

Es ergiebt sich ein grosses etwas haemorrhagisches glasiges Oedem der Bauchdecken, die etwa 10 mal so dick sind wie normal. Die Haare sind wieder in grosser Ausdehnung ausgegangen. An den Organen sind pathologische Veränderungen nicht nachweisbar.

Ergebnis:

Auch dies Tier ist wahrscheinlich infolge der lokalen Veränderungen gestorben.

Ergebnis dieser 5 Versuche:

1. Papaïn Reuss und Witte wirken subcutan giftig. Lokale Erscheinungen treten nur insofern auf, als die Gefässe an der Injektionsstelle zuweilen stark injicirt, z. T. auch rupturirt sind. Eiterung jedoch tritt bei bakterienfreier Einspritzung nicht auf.

2. Im Magen und in der Niere scheint das Ferment ausgeschieden zu sein.

3. Eine direkte anatomische Todesursache ist nicht nachzuweisen; es muss sich wie bei den Fröschen um Lähmung des Nervensystems und des Herzens handeln. Die anatomischen lokalen Veränderungen begünstigen das Eintreten des Todes.

4. Das Oedem der Bauchdecken ist durch lokale Reizwirkung zu erklären.

3. Wirkung des Papaïn Merck, Reuss und Witte auf Hunde bei intravenöser Injektion.

Bei den kommenden Versuchen wurde wieder eine $2^1/_2$ %ige Lösung verwendet (1 cbcm = 0,025 g Papaïn.).

Hund I.

Papaïn Merck.

Ausgewachsener männlicher Hund von 7600 g Gewicht erhält am 26. 6. 1901 um 12^{h} mittags nach und nach 40 cbcm der oben erwähnten Papaïnlösung in die Vena jugularis dextra injicirt. Beendigung der Injektion um 12^{12} mittags. Er erhielt also gerade 1,0 g d. h. pro kg Körpergewicht 0,1 g Papaïn.

Nach der Injektion trat sogleich Erbrechen und Kotentleerung ein. Er taumelt umher und ist völlig teilnahmlos. Um 12^{50} treten Zuckungen auf, Schnappen mit dem Maul. Sopor, Dyspnoë, liegt paralytisch da, der Herzschlag ist sehr schwach.

12^{52} Exitus letalis. Es wird sofort die Sektion angeschlossen.

Sektionsbefund:

Nach Eröffnung des Thorax wird Blut aus der unteren Hohlvene im Reagenzglas aufgefangen und ohne es zu defibriniren aufgestellt. Über dasselbe wird weiter unten berichtet werden.

Das Herz zeigt schon von aussen zahlreiche Blutaustritte unter dem Pericardium viscerale, ebensolche finden sich auch in der Muskelsubstanz. Besonders zahlreich sind sie unter dem Endocard des linken Ventrikels. Einzelne finden sich auch in der Dicke der Muskelmasse.

Die Lunge zeigt an sehr vielen Stellen, namentlich an der Wurzel ausgedehnte subpleurale Blutaustritte, die zum Teil auch in die Tiefe hineingehen.

Trachea und Bronchien sind mit blutigem Schleim gefüllt.

Das ganze Mesenterium ist von hunderten von Blutaustritten durchsetzt, die besonders nach dem Ansatz des Darmes hin zu fingerbreiten Massenaustritten von Blut confluiren. Die Serosa des Darmes ist durchweg von Blutaustritten durchsetzt. Das

Zwerchfell ebenfalls von Blutaustritten unter dem peritonealen Überzug durchsetzt.

Der Magen enthält wenig braunen Schleim. Seine Wandungen sind normal und durchaus frei von Blutaustritten. Jedoch scharf mit dem Pylorus beginnend, finden sich solche.

Das ganze Duodenum sieht von aussen blauschwarz aus. Die Wandung ist an Dicke bedeutend verstärkt, indem die Subserosa durch hämorrhagische Einlagerungen und Ödeme fast so dick geworden ist, wie die ganze übrige Wandung. Die Schleimhaut des Duodenums zeigt sich ausserordentlich stark injicirt aber frei von Blutaustritten. Dicht unter dem Duodenum ist der Inhalt durch Flächenblutungen in der enorm injicirten Schleimhaut rein blutig. Nach unten zu wird die Veränderung immer stärker und immer hämorrhagischer. Im untersten Dünndarm nimmt der Prozess ab; die Schleimhaut ist hier nicht geschwollen und nicht gerötet.

Der Processus vermiformis zeigt schon von aussen, dass er von Blut durchsetzt ist.

Der Dickdarm ist frei, die Schleimhaut ganz blass. Unter der Subserosa einzelne unbedeutende Blutaustritte.

Harnblase ganz normal.

Unter dem Überzug der Niere sind einzelne Blutaustritte vorhanden. Die Nierensubstanz selbst ist ganz normal.

Die Leber sieht nicht auffallend verändert aus und zeigt keinerlei Blutaustritte.

Die Gallenblase zeigt unter ihrem Überzug zahlreiche Blutaustritte; die Gallenflüssigkeit ist nicht blutig.

Das Pankreas ist von Blutungen ganz durchsetzt.

Das Gehirn zeigt keine Veränderungen und Blutaustritte.

Das aus der Hohlvene aufgefangene und nicht defibrinirte Blut ist nach $^1/_2$ Stunde nicht geronnen; die Blutkörperchen sind nicht aufgelöst. Auch am nächsten Tage ist noch keine Gerinnung eingetreten. Im Gläschen liegt unten die dickere Schicht der geformten Bestandteile, oben sieht man farblose Blutplasmaschicht.

Alsdann Aufstellen eines Gläschens, das 5 cbcm Plasma enthält. Hinzugefügt wird 1 cbcm einer $1^0/_0$igen Chlorcalciumlösung.

Nach 24 Stunden keine Gerinnung eingetreten.

Mikroskopischer Befund.

Der Herzmuskel (dicht unter dem Endocard) zeigt zwischen den Muskelbündeln zahlreiche Blutaustritte.

Lunge: Eine grosse Anzahl der Hohlräume (Infundibula und Bronchien) sind ausgefüllt mit unveränderten Blutkörperchen.

Die Leber ergiebt sehr starke Hyperämie und einzelne nekrotische blutdurchtränkte Herde, sowie zahlreiche Blutaustritte. Gallengänge mit epithelhaltigen Gallengangscylindern erfüllt, die frei im Lumen des Ganges liegen. (Die Nekrose ist wohl auf Anverdauung zurückzuführen.) Ein zweiter Leberschnitt zeigt ebenfalls reichliche Blutaustritte, und zwar so reichlich, dass es nicht möglich ist zu erkennen, ob auch hier kleine nekrotische Herde vorhanden sind.

Die Niere ist so ziemlich normal. Es finden sich zwar einzelne Blutaustritte, die aber anscheinend nur die direkte Umgebung der Gefässe geschädigt haben.

Am Dünndarm ist die Schleimhaut normal, aber dicht an der Subserosa finden sich grosse Blutaustritte.

Die Drüsen der Schleimhaut sind sehr schön erhalten. Ein zweiter Schnitt, welcher einer weiter unten im Darm gelegenen Stelle entspricht, zeigt die Zotten nach den Spitzen zu anverdaut (nekrotisch), so dass man nur noch hie und da einzelne Kerne, an anderen Stellen überhaupt nichts mehr erkennt. Ferner auch hier überall Blutungen in der Subserosa.

Der Processus vermiformis ist von einer schon mit blossen Auge sichtbaren grossen Blutung durchsetzt. Dieselbe befindet sich um die Lymphfollikel herum.

Am Dickdarm sind die Spitzen der Zotten durchweg nekrotisch. Es kann dies keine cadaveröse Nekrose sein, da das Tier sofort secirt und die Organstücke sogleich in Formalin gelegt wurden.

Das Pankreas zeigt die Läppchen durch Hämorrhagien auseinandergedrängt.

Ergebnis:

1) Blutaustritte, makroskopisch und mikroskopisch wahrnehmbar.

2) Nekrosen in der Leber, im Dünn- und Dickdarm, jedenfalls veranlasst durch die verdauende Wirkung des in den Organen cirkulirenden Fermentes.

3) Das Blut selbst ist auf Zusatz von Chlorcalcium ungerinnbar.

4) Die Substanz tötet bei 0,1 g pro kg Körpergewicht.

Dieser Versuch legt den Gedanken nahe, die Wirkung viel kleinerer Dosen zu versuchen.

Hund II.

Papaïn Merck.

Ausgewachsener männlicher Hund von ca. 5500 g Gewicht erhält am 2. VII. 1901 mittags 12^{20} nach und nach 4 cbcm der Papaïnlösung in die Vena jugularis dextra injicirt. Beendigung der Injektion

um 12^{25}. Er erhielt also gerade 0,1 g der Substanz, d. h. pro kg Körpergewicht 0,02 g Papaïn.

Der Hund, der mehrfach erbrochen hatte, wurde am Nachmittag aus der Wunde blutend aufgefunden, obwohl die Injektionswunde nur klein war und anfangs gar nicht geblutet hatte.

Am 3. 7. 01 ist das Allgemeinbefinden des Hundes anscheinend wieder gut.

Der Harn auf Eiweiss untersucht ergiebt:

1) Esbachs Reagenz: stark +.

2) Ferrocyankalium + Essigsäure: stark +.

Am 4. 7. 01 ist er anscheinend wieder völlig gesund. Der Harn ergab folgendes Resultat:

1) Esbachs Reagenz:
2) Kochprobe und Ansäuern: } stark +.
3) Ferrocyank. + Essigsäure:

7. 7. 01.

Harn: 1) Esbachs Reagenz: fast unmerklich +.
2) Ferrocyank. + Essigs.:
3) Kochprobe und Ansäuern: } negativ.

Ergebnis:

1) Papaïn Merck hindert die Gerinnung des Blutes. Bewiesen wird dies durch die Nachblutung.

2) Papaïn Merck bewirkt vorübergehende Albuminurie wahrscheinlich infolge Anverdauung der Gefässe der Glomeruli.

Hund III.

Papaïn Witte.

Ausgewachsener männlicher Hund von 36 ℔ Gewicht erhielt am 16. 5. 1902 um 11^{23} vorm. nach und nach 38 cbcm der Papaïnlösung in die Vena jugularis dextra injicirt. Beendigung der Injektion 11^{25}. Er erhielt also gerade 0,95 g der Substanz d. h. pro kg Körpergewicht 0,05 g Papaïn. Blutung aus der Injektionswunde war anfangs nicht vorhanden.

Am Nachmittage gegen 4 Uhr machte das Tier einen teilnahmlosen Eindruck und hatte mehrmals heftig erbrochen. Eine Nachblutung, die bis gegen $^1/_2 7$ Uhr anhielt, hatte inzwischen begonnen.

Am nächsten Tage hatte sich der Hund wieder ziemlich erholt, die Nachblutung stand. Der Harn wurde untersucht und ergab folgendes:

1) Kochprobe und Ansäuern:	+
2) Ferrocyank. + Essigs.:	+
3) Esbachs Reagenz:	stark +
4) Spieglers Reagenz:	stark +
5) Trommersche Zuckerprobe:	—
6) Biuretreaktion:	—

Am 18. 5. 02. war das Allgemeinbefinden anscheinend gut. Die Eiweissproben fielen aber noch positiv aus.

In der Folgezeit war das Allgemeinbefinden durchweg gut; eine Nachblutung trat nicht mehr auf. Die Harnuntersuchung am 27. 5. 02 ergab nur noch bei Anwendung von Spieglers Reagenz eben noch wahrnehmbare Trübung.

Ergebnis:

1) Das Papaïn Witte, intravenös injicirt, wirkt auf das Hundeblut so ein, dass es durch Aufhebung der Gerinnbarkeit und vielleicht durch Anverdauung der Kapillaren eine Nachblutung aus der Injektionswunde hervorrief.

2) Das Papaïn Witte ruft durch Anverdauung der Gefässe der Glomeruli vorübergehend Albuminurie hervor.

Hund IV.

Papaïn Witte.

Ausgewachsener Hund weiblichen Geschlechts von ca. 12 ♂ Gewicht erhält am 31. 5. 02 um 11^{18}

vorm. 10 cbcm der Papaïnlösung nach und nach injicirt. Beendigung der Injektion um 11^{20} vorm. Er erhielt also gerade 0,025 g der Substanz, d. h. pro kg Körpergewicht 0,05 g Papaïn.

Der Hund machte am Nachmittag matten, teilnahmlosen Eindruck und hatte mehrmals heftig erbrochen. Eine Nachblutung war diesmal nicht erfolgt.

11. 6. 02. Das Tier hat sich wieder erholt und macht ganz gesunden Eindruck. Eine Nachblutung war inzwischen nicht eingetreten. Der Harn ergab folgendes:

1) Kochprobe:
2) Ferrocyankal. + Essigsäure:
3) Esbachs Reagenz:
4) Spieglers Reagenz: } stark +.
5) Trommersche Zuckerprobe:
6) Biuretreaktion: } —.

Am 2. 6. 02. Anscheinendes Wohlbefinden. Der Harn ergab noch Eiweissbefund, aber in weit geringerem Grade als am vorhergehenden Tage.

3. 6. 02. Harn frei von Eiweiss.

Ergebnis:

Papaïn Witte ruft durch Anverdauung der Gefässe der Glomeruli vorübergehende Albuminurie hervor.

Hund V.

Papaïn Reuss.

Ausgewachsener, sehr gut genährter, männlicher Hund von ca. 16 *k* Gewicht erhält am 17. 6. 02 5^{5} nachm. nach und nach 20 cbcm der Papaïnlösung in die Vena jugularis sinistra injicirt. Beendigung der Injektion um 5^{10} nachm. Er erhielt also gerade 0,5 g Substanz, d. h. pro kg Körpergewicht 0,06 g Pap.

Der Hund erbrach im Laufe des Nachmittages mehrmals heftig, war aber nicht sonderlich matt. Eine Nachblutung trat nicht ein.

18. 6. 02. Keinerlei Krankheitserscheinungen.

Der untersuchte Harn ergab folgendes Resultat:

1) Kochprobe: } stark +.
2) Ferrocyankal. + Essigsäure: } stark +.
3) Esbachs Reagenz: } stark +.
4) Spieglers Reagenz: } stark +.
5) Trommersche Zuckerprobe: } —.
6) Biuretreaktion: } —.

Am 20. 6. 02 ergaben alle Proben noch positiven Eiweissbefund. Das Wohlbefinden bestand in der Folgezeit fort; eine Nachblutung trat nicht ein. Der Eiweissgehalt des Harns nahm langsam ab, so dass am 24. 6. 02 nur auf Spieglers Reagenz leichte Trübung eintrat.

Ergebnis:

Papaïn Reuss ruft durch Anverdauung der Gefässe der Glomeruli vorübergehende Albuminurie hervor.

Das Gesamtergebnis dieser Hundeversuche bei intravenöser Injektion ist etwa folgendes:

1) Tod bei 0,1 g pro kg Körpergewicht infolge von Anverdauung der Gefässe und dadurch von Blutaustritten in die Gewebe.

2) Vorübergehende Albuminurie infolge von Anverdauung der Gefässe der Glomeruli noch bei 0,02 g. pro kg Körpergewicht.

3) Vorübergehende Einwirkung auf das Allgemeinbefinden (Mattigkeit, Erbrechen).

4) Mehrfach Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes; infolgedessen Nachblutung aus den anverdauten Gefässen der Injektionswunde.

5) Erscheinungen, welche auf Auftreten von zahllosen Bakterien im Blut bezogen werden könnten und die doch

sicher zu schwerer Eiterung oder Sepsis geführt haben müssten, treten überhaupt nicht auf Rossbachs Behauptung, dass eine solche Bakteriämie einträte, ist also wohl unrichtig. Seine Bakterien dürften wohl als Zerfallsprodukte anverdauter Leukocyten zu deuten sein.

Schluss.

I. Im Melonenbaum bezw. seinem Saft sind verschiedene Stoffe enthalten:

1) das bekannte Papaïn (siehe sub II);
2) ein Chymosin (siehe sub III);
3) ein Alkaloïd, welches Carpaïn heisst und namentlich durch Kobert und Linde[41] untersucht ist (siehe sub VI);
4) ein Glycosid Caricin, welches Kilmer[38] entdeckt hat, das aber noch keine Nachuntersuchung gefunden hat;
5) ein glycosidspaltendes Enzym, welches ebenfalls Kilmer[38] entdeckt hat, und welches das genannte Glycosid in Zucker und ein senfölartiges ätherisches Öl zerlegt. Auch dieses bedarf noch einer Nachprüfung;
6) ein im frischen Saft reichlich vorhandenes stärkeverzuckerndes, also diastatisches Ferment, welches nach Kilmer[38] in den Handelspräparaten rasch seine Wirkung verliert. Im Witteschen Papaïn-Präparate konnte ich dasselbe jedoch noch nachweisen.

II. Auf 1—4 %ige Blutkochsalzmischungen wirkt das Papaïn so ein, dass es in Brutofen-

temperatur die Form der roten Blutkörperchen verändert, indem es nur die Stromasubstanz langsam anverdaut. Auch bei Einwirkung auf in Wasser gelöste Blutkörperchen widersteht das Haemoglobin dem Papaïn bei neutraler Reaktion lange energisch. Die primäre Gerinnung des Blutes hindert bei Zimmertemperatur das Papaïn im allgemeinen nicht. Nach etwa 24 Stunden tritt aber infolge von Verdauung des Fibrins stets wieder Verflüssigung der Gerinnsel ein. Gereinigtes flockiges Fibrin wird in Brutofentemperatur in wenigen Stunden energisch anverdaut.

III. Das eiweissverdauende Prinzip des Papaïn ist vielleicht keine einheitliche Substanz, wie schon A. Fischer[37] ausgesprochen hat.

IV. Auf rohe und gekochte Milch und auf 5%ige Plasmonlösungen wirkt das Papaïn in Brutofentemperatur gerinnend und später anverdauend. Es ist also im käuflichen Papaïn auch ein Chymosin vorhanden.

V. Nährgelatine wird durch Papaïn verflüssigt; Agar-Agargelatine jedoch nicht.

VI. Bei längerer Einwirkung des Fermentes auf Abrin hebt es die Blutkörperchen-agglutinirende Wirkung des Abrins auf.

VII. Die von mir angestellten Reaktionen mit dem Alkaloid Carpain bestätigen die Angaben der früheren Untersucher (Kobert, Linde). In den Handelspräparaten scheint kein Carpain enthalten zu sein. Die Giftwirkung (siehe VII) des Papaïns kann daher nicht durch dieses Alkaloid erklärt werden.

VIII. Fröschen und Kaninchen, bezw. Meerschweinchen subcutan injicirt, wirkt

das Papaïn in grösseren Dosen giftig. Lokale Erscheinungen fehlen meist. Anatomisch ist keine rechte Todesursache nachzuweisen. Wahrscheinlich erfolgt der Tod durch Einwirkung auf das Central-Nervensystem und auf das Herz. Hunden intravenös injicirt, wirkt das Ferment bei 0,1 g pro kg Körpergewicht tötlich. Es tritt vorübergehende Albuminurie auf, und zwar noch bei 0,02 g pro kg Körpergewicht. Durch Aufhebung der Gerinnung des Blutes und Anverdauung der Kapillaren in der Umgebung der Einspritzstelle tritt zuweilen Nachblutung aus der Injektionswunde auf.

Herrn Prof. Kobert, unter dessen Anleitung vorliegende Arbeit entstand, spreche ich für die Förderung derselben meinen herzlichen Dank aus.

Litteratur.

1) Die Fermente und ihre Wirkungen von Carl Oppenheimer. Leipzig 1900. pag. 134—137.
2) Beiträge zur experimentellen Therapie (Prof. v. Behring). Die Proteïne von Dr. Wilhelm Ruppel. Marburg 1900. pag. 145.
3) Über Fermente von Emmerich. Handwörterbuch der Chemie von Prof. Ladenburg. Breslau 1887. Bd. IV. Fermente. pag. 115, 116.
4/5) Botan Jahresbericht. 2. 1874 pag. 948.
6) Hughes, Natural history of Barbadoes 1750. Bd. VII. pag. 181.
7) Browne, Civil and natural hist. of Jamaica 1756. pag. 160.
8) Hooker, Botan. Magazine. New. Ser. III. 2898 (1828).
9) Wight, Illustr. of Ind. Bot. II. 1850. pag. 34.
10) Wittmack, Sitz.-Ber. d. Ges. naturforsch. Freunde. Berlin 1878. pag. 48.
11) Peckolt, Zeitschr. des allgem. österr. Apothekervereins. XVII. pag. 361, 373. Pharmaceut. Journal. IIIe Sér. X 343, 383.
12) Peckolt, Bot. Jahresber. 1879. pag. 392.
13) Wurtz und Bouchut, Compt rend. de l'Acad. des sciences Tome. 89. 1879. pag. 425.
14a) Moncorvo, Journ. de Thérapie. VII. 6. 1880.
14b) Martin, Journ. of Physiol. V. pag. 313.
15) Wurtz, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. 90. 1880. pag. 1379.
16) Martin, Brit. med. Journ. 1885. pag. 50.
17) Roy, Glasgow Med. Journ. 1874.
18) Albrecht, Corresp.-Bl f. Schweizer Aerzte. X. pag. 680, 712. Schmidts Jahrbücher 190. 4.
19) Harley, Journ. Pharm. Chim. (6) XI. pag. 268. Chem. Centralbl. 1900. I. 918.
20) Rossbach, Z. f. klin. Med. 1883 pag. 527.

21) Brunton und Wyatt. Practitioner. 1880. pag. 301.
22) Weeg, Über Papaïn. Dissert. Bonn. 1885.
23) Hirschler, Ungar. Arch. f. Med. I. pag. 341. Malys Jahrb. 1882. 19.
24) Sittmann, Münch. med. Woch. 1893 pag. 548.
25) Chittenden, Transact. of the Connectic. Acad. of Arts and Sciences.
26) Hirsch, Therap. Monatsh. 1894. pag. 608.
27) Martin, Journ. of physiol. VI. pag. 355.
28) Chittenden, Americ. Journ. of Physiol. VI. pag. 355.
29) Tussac, Flore médicale des Antilles. Bd. III.
30) Wittmack, Bot. Ztg. 1878. NB. 34, 35.
31) Malys, Jahresber. Bd. 12. Polack, Th. J. 12. pag. 254.
32) Hansen, Th. J. 14. pag. 231.
33) Oswald, Münch. med. Woch. 1894. pag. 665.
34) Grote, Deutsch. med. Woch. 1896. pag. 474.
35) J. Munk, Ther. Monatsh. 1888. pag. 276.
36) Rosenheim, Krankh. d. Speiseröhre und des Magens. 1891. pag. 134.
37) August Fischer, Materialien zur Pharmakologie der Pepsinpräparate und deren Surrogate. Magisterdissert Dorpat. 1901. Russisch.
38) F. B. Kilmer, The Story of the Papain. American. Journal of Pharmacy. Vol. 73. Juni 1901 No. 6. pag. 272. No. 7. Juli 1901. pag. 336. No. 8. August 1901. pag. 383 mit Abbildungen.
39) W. Hausmann. Zur Kenntnis des Abrins. Beiträge zur chemisch. Physiologie und Pathologie. Zeitschrift für die gesamte Biochemie. Herausgegeben von Fr. Hofmeister. Bd. II. Heft 1—3.
40) L. von Ryn. Dissert. Auszug aus derselben in den „Mitteilungen aus dem pharmac.-chem. Institut zu Marburg von E. Schmidt.
41) Eduard Linde. Über Carpain. Dissert. Dorpat 1893.

Lebenslauf.

Ich wurde als der Sohn des Gutsbesitzers Gustav Windmüller und seiner Gattin Emma, geb. Müller, am 23. Januar 1877 zu Kokotzko geboren und bin evangelischer Konfession. Meinen ersten Schulunterricht erhielt ich zu Hause, alsdann besuchte ich von Michaelis 1885 ab die Vorschule des kgl. Gymnasiums zu Bromberg und dann dasselbe bis Michaelis 1896. Zuerst studirte ich 1 Semester in Königsberg, dann 4 Semester in Greifswald, 3 in Halle und 2 an der hiesigen Landesuniversität. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Juli 1898. Das Staatsexamen begann ich am 18. November 1901 und vollendete es am 26. März 1902.

Ich hörte die Vorlesungen folgender Herren:

In Königsberg: Lossen, Stieda.

In Greifswald: Bonnet, Landois, Limpricht, Mosler, Richarz, Rosemann, Schulz, Schütt, Semmler, Solger.

In Halle: v. Bramann. Eberth, Fehling, Franz, v. Mering, Reineboth, Roux, Weber.

In Rostock: Axenfeld, Barfurth, Garrè, Graser, Gies, Kobert, Koerner, Martius, Schuchardt, Pfeiffer, Th. Thierfelder.

Allen diesen Herren sage ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.